

358302

P.- 39.490

Pos-15317
Sumitomo

SECCION TECNICA	
ASOCIACION I.P.G.	
C	07
D	

Memoria descriptiva



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION EN ESPAÑA por --- años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.,

entidad / de nacionalidad japonesa

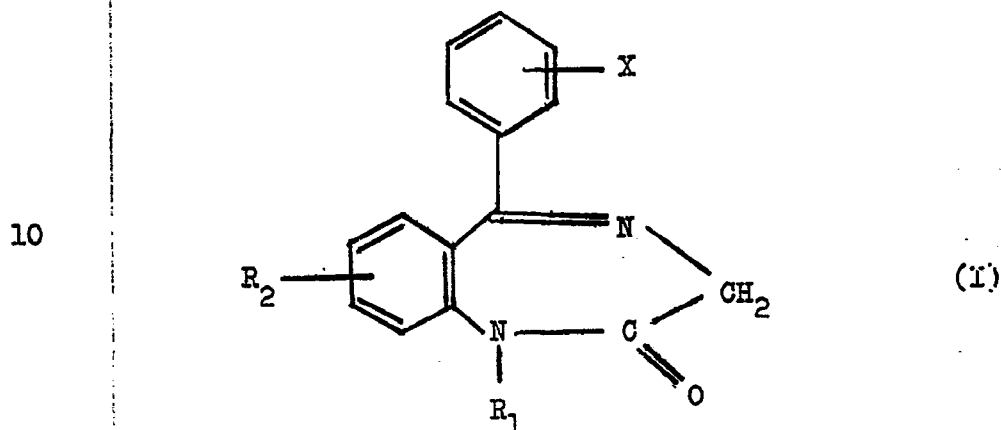
con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-
CIPAL Nº 353.711", solicitada el 9 de Mayo de 1.968, por:
"Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepi-
pina" (Clase Internacional C07d)

=====

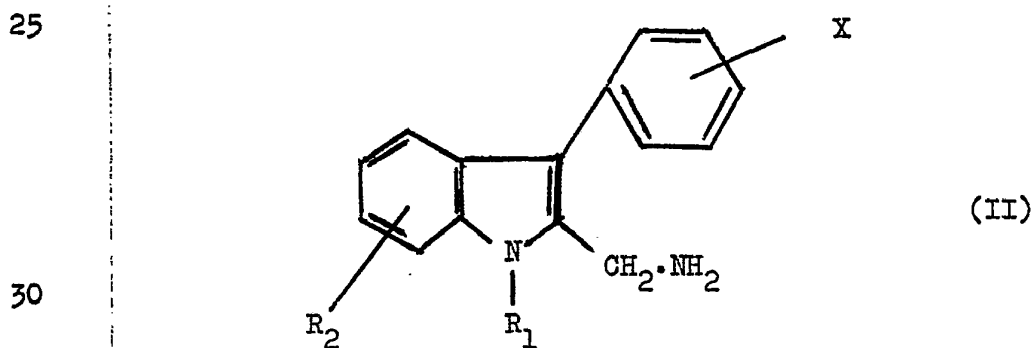


El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina. Más particularmente, el invento concierne a un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I).



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

20 Esto es, 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



10.68.



en que R_1 , R_2 y X tienen respectivamente los mismos signi
ficados que se definen anteriormente, o sus sales, con un
agente oxidante apropiado.

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

10 Unos pocos procedimientos para producir los -
derivados de benzodiazepina han sido descritos, Por ejem-
plo, en un procedimiento que es uno de los procedimientos
más útiles hasta ahora, se obtiene un derivado de benzo-
diazepina con malos rendimientos haciendo reaccionar un
derivado de 2-aminobenzofenona con clorhidrato de glicina
o éster etílico de glicina (patente alemana 1.145.626).

15 También se prepara un derivado de benzodiaze--
pina tratando con amoníaco una cloroacetamidobenzofenona
(Sternbach y otros: Journal of Organic Chemistry 27, 3788
(1962) y patente alemana 1.136.709).

20 Contrariamente a estos procedimientos se ha --
encontrado, con asombro, que se puede preparar con facili
dad 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 agen
25 te oxidante apropiado. Dicho procedimiento sorprendente
desde un compuesto de anillo de 5 miembros hasta un com-
puesto 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 procedimien
30 to del presente invento no es evidente a partir de métodos



conocidos de los procedimientos similares y, además, es un procedimiento muy útil e inesperado.

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

10 Estos derivados de indol-2-carboxamida son también nuevos compuestos, que fueron preparados por la amidación de derivados de ácido indol-2-carboxílico con buen rendimiento. Además, los derivados de ácido indol-2-carboxílico son nuevos y se obtienen, por ejemplo, por el cierre de ciclo de compuestos de benceno-diazonio con derivados de éster de alfa-bencil-beta-ceto-ácidos.

15 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.

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

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

30 Un objeto adicional del presente invento es el de crear nuevos derivados de indol, nuevos derivados de



fenilhidrazona y derivados de benceno-diazonio y procedimiento para preparar los mismos.

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

5 Con el fin de lograr estos objetos, el presente invento crea un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-aminometil-indol representado por la fórmula (II), o su sal, con un
10 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 derivado de 2-aminometil-indol de la fórmula (II) o su sal con
15 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 malei
20 co, ácido fumárico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido acético y análogos.

Todavía además, el presente invento crea nuevos derivados de fenilhidrazona y derivados de bencenodiazonio y un procedimiento para la producción de los mismos.

25 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 del ácido indol-2-carboxílico y un procedimiento para la preparación de los mismos.

30 Para llevar a cabo el procedimiento de preparación
16.10.68.



5 rar los derivados de benzodiazepina de acuerdo con el presente invento, derivados de 2-aminometil-indol 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 perbórico, ácido peracético, y ácido perbenzoico), ácido crómico y permanganato potásico. El agente oxidante utilizado en el procedimiento de la invención no está limitado, sin embargo, sólo 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.

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

20 En el caso en que la oxidación se lleve a cabo utilizando trióxido de cromo en presencia de ácido acético, es preferible usar dos a tres veces la cantidad estequiométrica de trióxido de cromo y llevar 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 éste, con agitación un agente oxi

30
16.10.68.



dante. La reacción está generalmente completada en alrededor de 24 horas.

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

Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de benzodiazepina tales como 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(o-bromofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina; 5-(m-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(p-clorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-etil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-propil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopentilmetil-5-(o-fluorofenil)-

16.10.68.

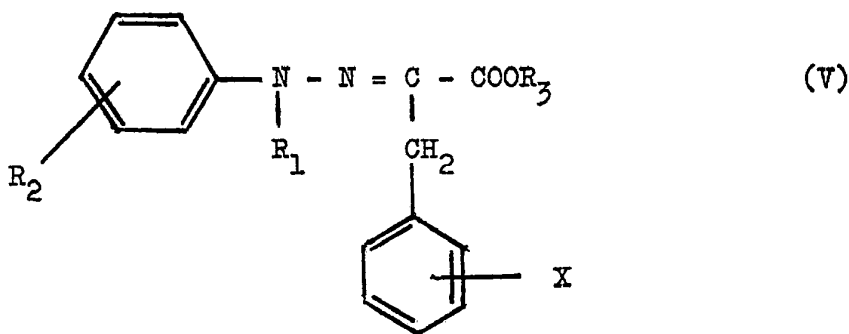


7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclobutilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopentilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; y 1-ciclohexilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

La sal del derivado de benzodiazepina (I) puede prepararse al reaccionar el derivado de benzodiazepina con un ácido en un disolvente adecuado. También se pueden obtener las sales a partir de la mezcla de reacción por procedimientos normales.

Los derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula (II), que son el material de partida en este procedimiento, son compuestos nuevos. Estos compuestos son producidos con facilidad, por ejemplo, por el procedimiento que sigue.

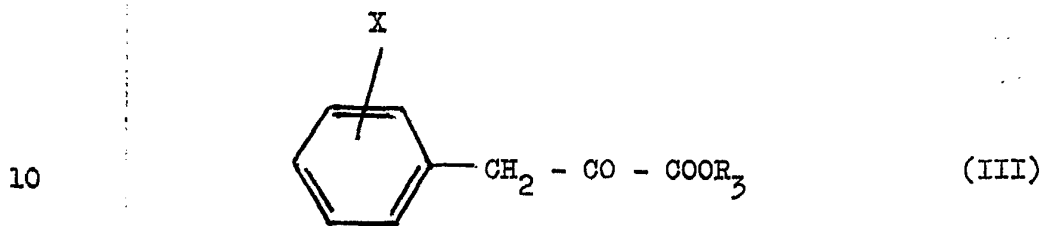
En la primera etapa para producir los derivados de 2-aminometil-indol (II), un derivado de fenilhidrazona representado por la fórmula (V)



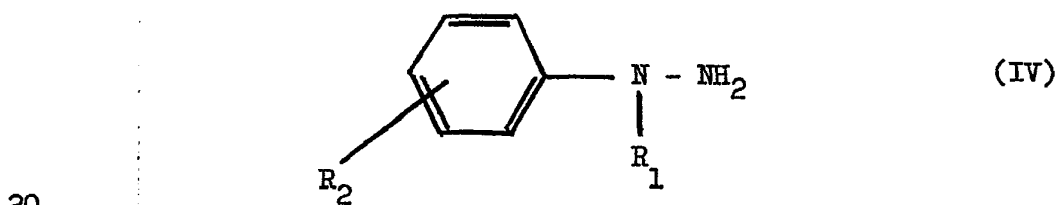
16.10.68.



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



15 en que R_3 y X tienen los mismos significados que se definen anteriormente, con un derivado de fenilhidrazina representado por la fórmula (IV) o su sal



donde R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados definidos anteriormente.

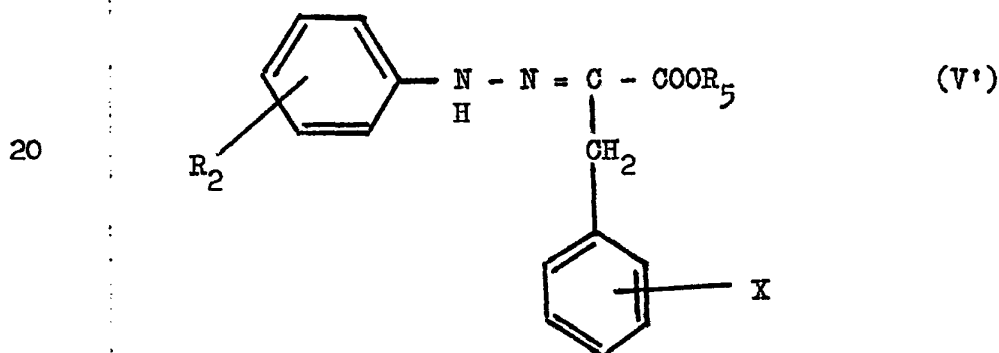
25 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte tal como alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol, etanol y análogos. La reacción transcurre a la temperatura ambiente aunque se pueden emplear temperaturas ligeramente elevadas para aumentar la velocidad de la reacción.

30 Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de fenilhidrazona tales como: fenilhidrazona del ácido
16.10.68.



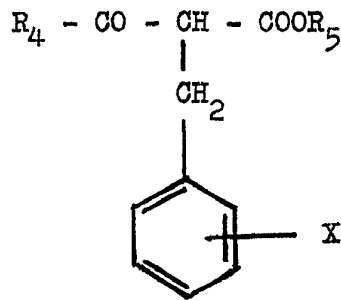
do o-clorofenilpirúvico; fenilhidrazona del ácido o-fluoro
fenilpirúvico; p-clorofenilhidrazona del ácido o-fluorofe-
nilpirúvico; p-clorofenilhidrazona de o-clorofenilpiruva-
to de metilo; p-clorofenilhidrazona de o-clorofenilpiruva-
5 to de etilo; p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruva-
to de butilo terciario; p-clorofenilhidrazona de o-fluoro-
fenilpiruvato de etilo; N¹-metil-p-clorofenilhidrazona de
o-fluorofenilpiruvato de metilo; N¹-metil-p-clorofenilhi-
drazona de o-fluorofenilpiruvato de etilo; N¹-metil-p-clo-
10 rofenilhidrazona del ácido o-fluorofenilpirúvico; N¹-etil-
-p-clorofenilhidrazona del ácido o-fluorofenilpirúvico;
N¹-n-propil-p-clorofenilhidrazona del ácido o-fluorofenil-
pirúvico; y N¹-isopropil-p-clorofenilhidrazona del ácido
o-fluorofenilpirúvico.

15 Además, es también posible obtener los deriva-
dos de fenilhidrazona representados por la fórmula (V')



25 donde R₂ y X tienen los mismos significados que se defi-
nen anteriormente y R₅ representa un alcohol que tiene
de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo, al reaccio-
nar derivados de éster de beta-ceto-ácido representado
por la fórmula (VII)

16.10.68.

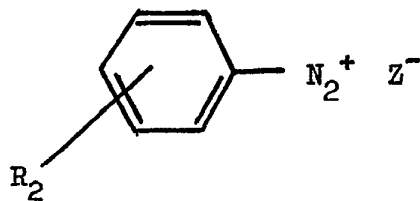


(VII)

5

donde R_4 representa un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_5 y X tienen los mismos significados definidos anteriormente, con una sal de benceno-diazonio representada por la fórmula (VIII)

10

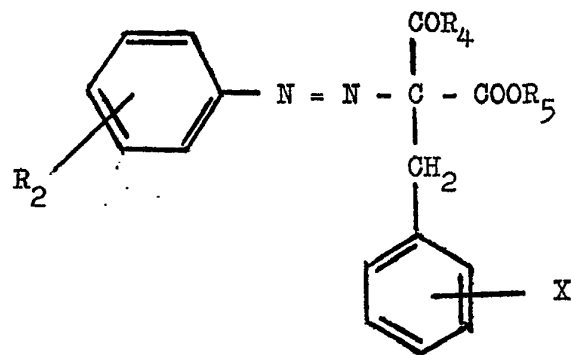


(VIII)

15

donde Z representa un átomo de halógeno y R_2 tiene el mismo significado definido anteriormente. En esta reacción, se obtienen algunas veces como intermedios, nuevos azoderivados representados por la fórmula (XXII)

20



(XXII)

25

donde R_2 , R_4 , R_5 y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente, son a veces obtenidos como intermedios, a partir de los cuales son preparados por calen-

30
16.10.68.

6 OCT.



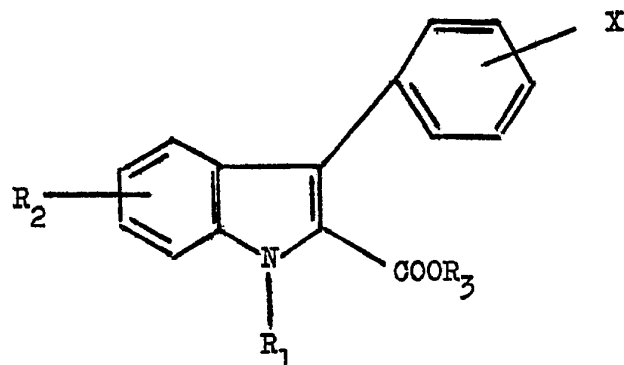
tamiento los derivados de fenilhidrazona representados por la fórmula (V').

5 Para llevar a cabo el procedimiento del presente invento, los derivados de éster de beta-ceto-ácido representados por la fórmula (VII) pueden ser hechos reac-
cionar con la sal de benceno-diazonio representada por la
fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo, tal
como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metilato sódico
y etilato sódico en un disolvente apropiado, por ejemplo,
10 agua, metanol y etanol, con lo cual la reacción se desarrolla con facilidad. A causa de la inestabilidad de la sal de benceno-diazonio la reacción se lleva a cabo preferiblemente por debajo de 10°C.

15 Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de fenilhidrazona tales como: p-clorofenilhidrazona de o-clorofenilpiruvato de metilo; p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de metilo; p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de etilo; p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de butilo terciario y p-clorofenil
20 hidrazona de o-clorofenilpiruvato de etilo.

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

25



(VI)

30

16.10.68.



donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen respectivamente los mismos
 significados que se definieron anteriormente, tratando es-
 tos derivados de fenilhidrazona (V) en un disolvente o en
 una mezcla de disolventes. Como disolventes, puede emplear-
 se cualquier disolvente que sea inerte para el sistema,
 tanto representados por alcoholes inferiores tales como
 metanol, etanol, isopropanol y butanol terciario, disól-
 ventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno,
 ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético
 como otros disolventes orgánicos tales como acetona, clo-
 roformo y ciclohexano. La reacción se lleva a cabo prefe-
 riblemente en presencia de un ácido; ácidos minerales ta-
 les como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sul-
 fúrico, ácido fosfórico y ácido polifosfórico; ácidos or-
 gánicos tales como ácido fórmico y ácido acético y otros
 reactivos 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
 temperatura elevada.

Así, por ejemplo, el invento incluye deriva-
 dos del ácido indol-2-carboxílico tales como: ácido 3-(o-
 clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(o-fluo-
 rofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(o-bromofo-
 nil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(m-clorofenil)-
 5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(p-clorofenil)-5-clo-
 ro-indol-2-carboxílico; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-
 2-carboxilato de metilo; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-
 2-carboxilato de etilo; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-
 2-carboxilato de butilo terciario; ácido 3-(o-fluorofenil)-
 6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(o-fluorofenil)

30
 16.10.68.



28

-7-cloro-indol-2-carboxílico; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; 5 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de butilo terciario; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-10 -2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-fluor-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; y 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-carboxilato de etilo.

20 Todavía más, los nuevos derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula (VI) son obtenidos con facilidad al reaccionar los cetoderivados representados por la fórmula (III) con el derivado de fenilhidrazina representado por la fórmula (IV) o su sal. La 25 reacción mencionada anteriormente puede llevarse a cabo en un disolvente, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol y butanol terciario; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y análogos, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, y análogos, u otro disolventes orgánico tal como acetona,

30
16.10.68.

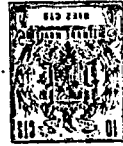


cloroformo, ciclohexano y análogos, preferiblemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido pólifosfórico y similares; ácido orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético; ácido de Lewis tal como cloruro de zinc, cloruro de hierro, cloruro de aluminio, fluoruro de boro y análogos, o una resina cambiadora de catión. Cuando se utiliza una sal del derivado de fenilhidrazina (IV) como material de partida, la reacción transcurre aún en ausencia del catalizador ácido anteriormente mencionado para dar los derivados de indol buscados (VI). Como sales de los derivados de fenilhidrazina (IV), son usadas las sales siguientes: por ejemplo, sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato y sulfato o sal de ácido orgánico tal como acetato y oxalato.

La reacción generalmente se desarrolla a la temperatura ambiente, pero, si se desea, la reacción puede controlarse por calentamiento o por enfriamiento, aunque el calentamiento y el enfriamiento no son siempre necesarios.

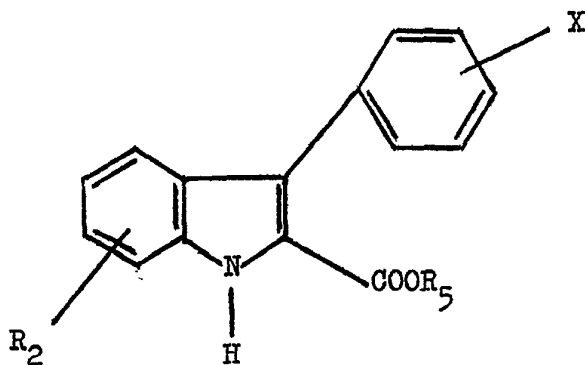
Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de indol tales como: ácido 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofe-

30
16.10.68.



nil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; -
1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de butilo terciario; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; ácido 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; 1-n-propil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-fluorofenilindol)-2-carboxílico; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo y ácido 1-isobutil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

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



(IX)

5

10

en que R_2 , R_5 y X tienen los mismos significados definidos anteriormente, se obtienen al tratar derivado del éster de beta-cetoácido representado por la fórmula (VII) con un derivado de la sal de benceno-diazonio representado por la fórmula general (VIII).

15

20

Para llevar a cabo este procedimiento, el derivado de éster de beta-ceto-ácido representado por la fórmula antedicha (VII) puede ser hecho reaccionar con la sal de benceno-diazonio representada por la antedicha fórmula (VIII) en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metilato sódico y etilato sódico 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 benceno-diazonio, es preferible llevar a cabo la reacción por debajo de los 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).

25

30
16.10.68.

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 muy



fácilmente el buscado derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico (IX) con buen rendimiento. En esta reacción, es apropiado un ácido, por ejemplo, ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico y análogos, u otro ácido de Lewis tal como cloruro de zinc, cloruro ferroso, cloruro de aluminio, cloruro estannoso, fluoruro de boro y análogos.

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-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de butilo terciario; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de etilo y 3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

Los azo-derivados representados por la fórmula (XXII) pueden proporcionar un derivado de éster de ácido

30
16.10.68.

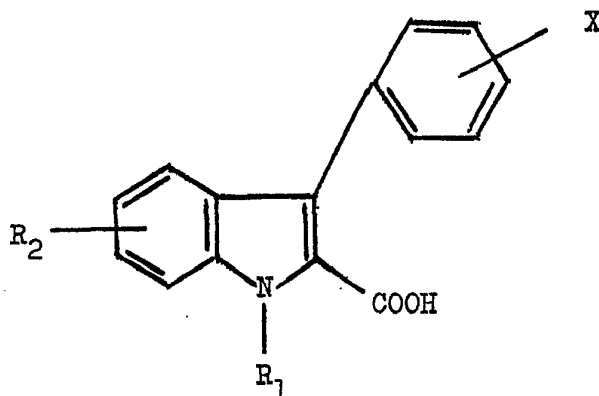


indol-2-carboxílico representado por la fórmula (IX) por el mismo procedimiento que se prepara un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico a partir de un derivado de fenil-hidrazona mencionado anteriormente.

5

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

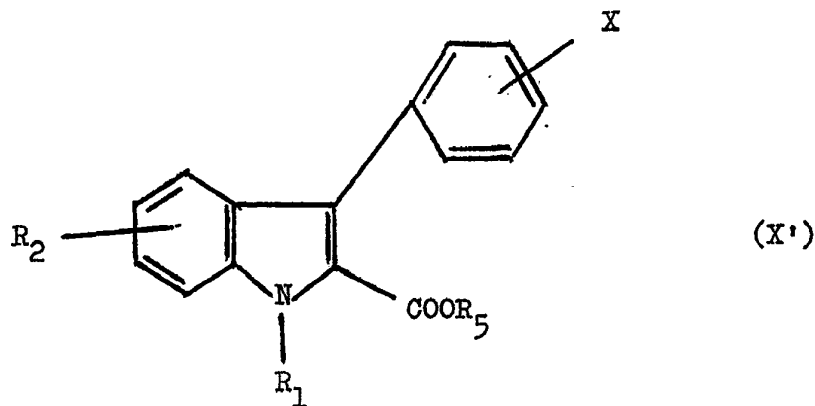
10



15

donde R_1 , R_2 y X tiene cada uno el mismo significado que se definió anteriormente, puede ser producido convirtiendo un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (X')

20



25

donde R_1 , R_2 , R_5 y X tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, en su correspondiente ácido.

30

16.10.68.



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

Como agente hidrolizante, son útiles los siguientes compuestos; por ejemplo, ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, metales alcalinos, tal como sodio, potasio y litio, hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico e hidróxido potásico, carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico y carbonato potásico, hidróxido de metal alcalino-térreo, tal como hidróxido de bario e hidróxido cálcico y compuestos de amonio tal como hidróxido amónico o similares. Se prefieren los hidróxidos de metal alcalino o los hidróxidos de metal alcalino-térreo. La reacción puede llevarse a cabo aún a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura elevada.

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

Alternativamente, cuando R_5 es un grupo butilo terciario, el derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico (X') puede también convertirse en el ácido carboxílico (XI) buscado calentándolo juntamente con un ácido mineral o ácido toluenosulfónico. Cuando R_5 es un grupo bencilo, el grupo bencilo puede también ser separado por hidrogenólisis. La sustancia buscada puede obtenerse como

30
16.10.68.



sal metálica o sal amónica.

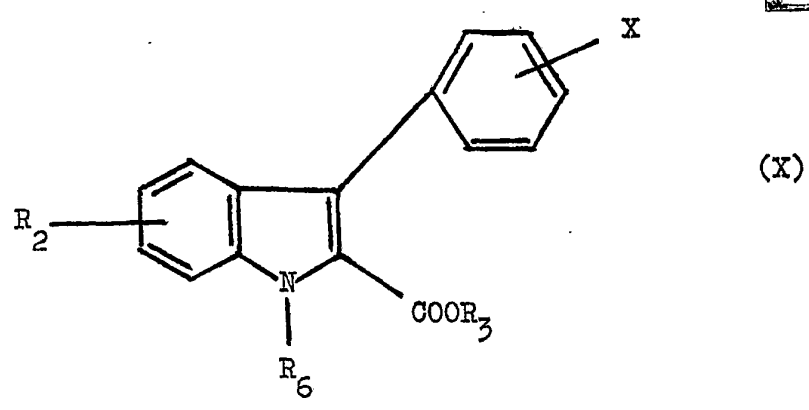
Así, por ejemplo, el invento incluye los siguientes derivados de ácido indol-2-carboxílico tales como: ácido 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; 5 ácido 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-fenil-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-clorofenil) 10 -5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; 15 ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; 20 ácido 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; 25 ácido 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; y ácido 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

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

16.10.68.



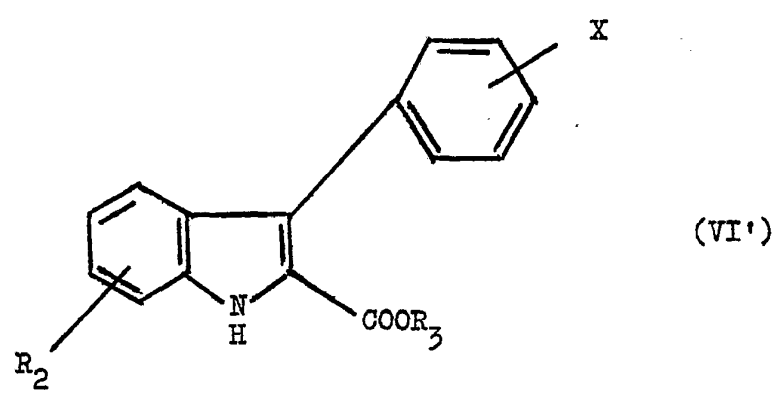
5



10 donde R_2 , R_3 y X tienen los mismos significados que se de-
finieron anteriormente y R_6 representa un alcohol inferior
que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholme-
til que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, son obtenidos
al reaccionar un derivado de ácido indol-2-carboxílico re-
presentado por la fórmula (VI')

15

20



25 donde R_2 , R_3 y X tienen los mismos significados que se de-
finieron anteriormente, con agentes alcoholantes. La al-
coholación se lleva a cabo tratando un derivado de ácido
indol-2-carboxílico representado por la fórmula (VI') en
presencia de un agente alcalino de condensación, si es
necesario, o con un agente alcalino de condensación para
30 formar una sal de metal alcalino del mismo y acto seguido

30
16.10.68.



tratando con un agente alcoholante. Como agente alcalino de condensación, son útiles los siguientes compuestos, por ejemplo, metal alcalino, metal alcalino-térreo, hidruro de metal alcalino, hidruro de metal alcalino-térreo, hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino-térreo, amida de metal alcalino y amida de metal alcalino-térreo.

La alcoholación de un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (VI') se lleva a cabo poniéndolo en contacto con los siguientes compuestos, por ejemplo, haluros de alcoholo tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, bromuro de butilo y bromuro de ciclopropilmetil, sulfatos de alcoholo tales como sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo y sulfonatos aromáticos de alcoholo tales como paratoluénsulfonato de metilo y paratoluénsulfonato de ciclopropilmetil.

Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de ácido indol-2-carboxílico, tales como: 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-propil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil

30
16.10.68.



3)

5 -3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico y ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

10

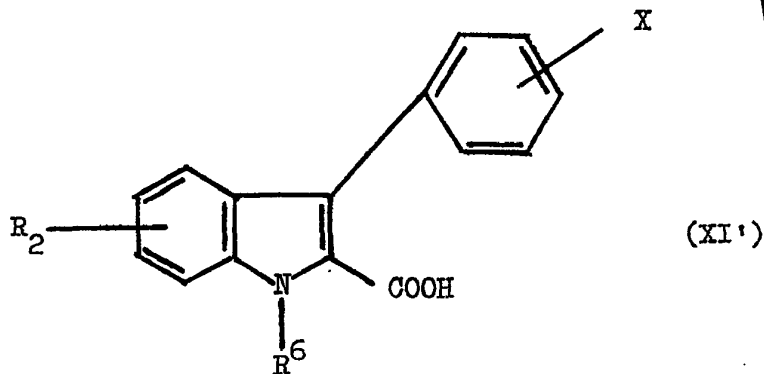
15

20

Además, derivados de ácido N- alcohilindol-2-carboxílico (X) en los que R_3 es un grupo alcohilo o bencilo se convierten en derivados de ácido indol-2-carboxílico (XI')

25

5

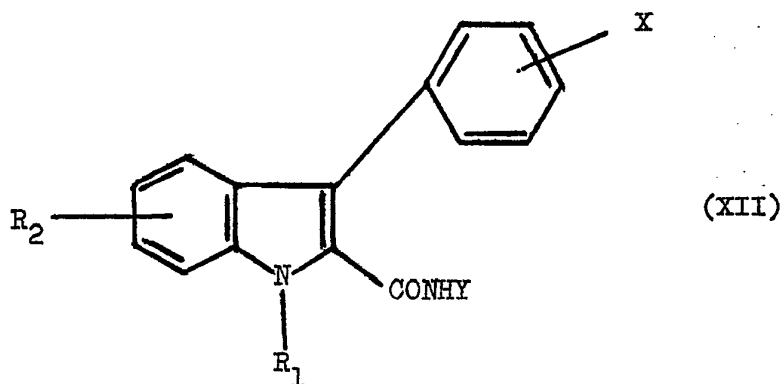


10

en que R_2 , R_6 y X tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

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

15



20

en que R_1 , R_2 y X tiene cada uno los mismos significados que se definieron anteriormente e Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, puede ser obtenido al reaccionar el derivado del ácido indol-2-carboxílico (XI) o sus derivado reactivo, por ejemplo, haluro de ácido, éster o análogos con amoníaco o hidroxilamina. Como derivado reactivo, son útiles haluro de ácido, éster y anhídrido.

25

30

En esta reacción se pueden utilizar los siguientes halogenuros de ácido, por ejemplo, cloruro de

16.10.68.



ácido y bromuro de ácido. Se pueden utilizar los siguientes ésteres, por ejemplo éster de ter-butilo, éster de bencilo o éster de para nitrofenilo. 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 semiésteres de ácidos carboxílicos obtenidos al reaccionar un ácido representado por la fórmula (XI) con cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, cloroformato de alcoholo, cloroformato de bencilo o éster para nitrofenílico de ácido clorofórmico.

Para llevar a cabo este procedimiento, el derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la antedicha fórmula (XI) o su derivado reactivo tal como halogenuro de ácido, éster o anhídrido de ácido es hecho reaccionar con amoníaco.

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 etanol, metanol, y disolventes orgánicos tales como acetona, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y cloroformo.

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

30
16.10.68.

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, por calentamiento o enfriamiento.

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 adecuado, 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-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)
15 -6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-hidroxámico; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)
20 -5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-(o-fluorofenil)
25 -5-bromo-indol-2-carboxamida; 3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol-2-carboxamida; 3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; 3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxamida; ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-hi-

30
16.10.68.

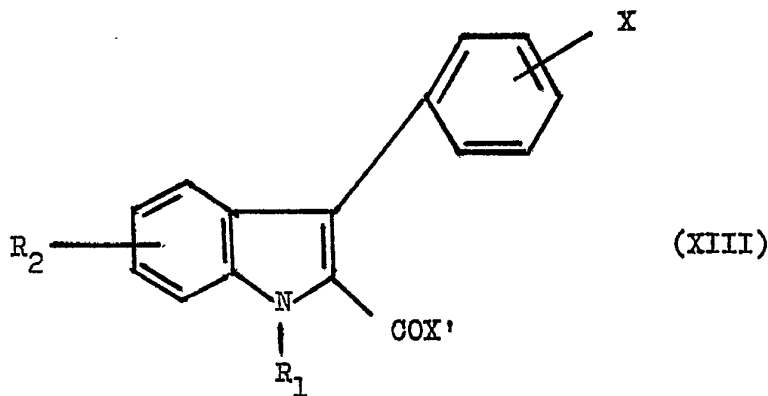


droxámico; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carbo-
xamida; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxa-
mida; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol-2-carboxa-
mida; y 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxa-
mida.

5

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

10



15

en que R_1 , R_2 y X tienen respectivamente los mismos signi-
ficados definidos anteriormente y X' representa un átomo
de halógeno, es obtenido al reaccionar el derivado de áci-
do indol-2-carboxílico (XI) con un agente halogenante.

20

Para llevar a cabo este procedimiento, el de-
rivado del ácido indol-2-carboxílico representado por la
antedicha fórmula (XI) es tratado juntamente con un agen-
te halogenante en ausencia de disolvente o en un disolven-
te inerte, tal como benceno, tolueno, éter, cloroformo,
cloruro de metileno o tetracloruro de carbono. Como agen-
te halogenante, son útiles los siguientes compuestos: por
ejemplo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tri-
bromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro
de fósforo y fosgeno, En este caso, la velocidad de la

30

16.10.68.



reacción puede también acelerarse por adición de una sustancia básica tal como piridina y dimetilformamida. Además, en este procedimiento, puede ser utilizado como material de partida un ácido carboxílico libre, pero la sal metálica, tal como la sal sódica, puede utilizarse también.

Después de separar el disolvente y el exceso de agentes reactivos, el producto de la reacción es obtenido, 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, a amida del 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.

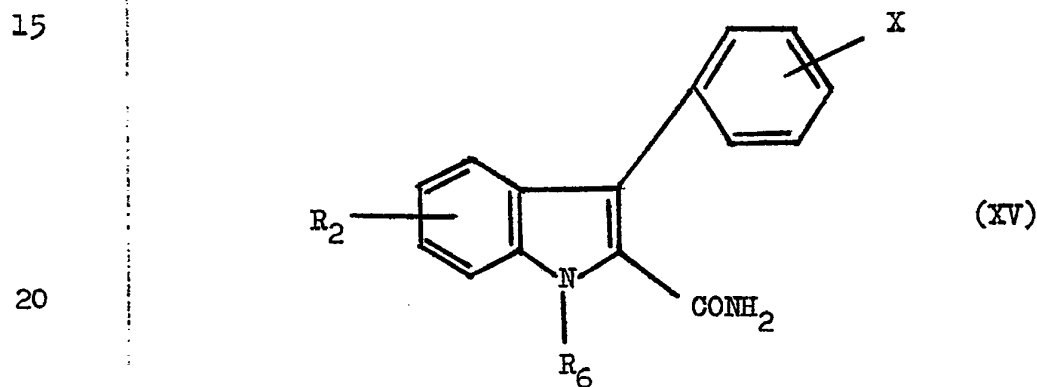
Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de halogenuro de ácido indol-2-carboxílico tales como: cloruro de ácido 3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico

30
16.10.68.



co; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-metil-3-(o clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; y cloruro de ácido 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

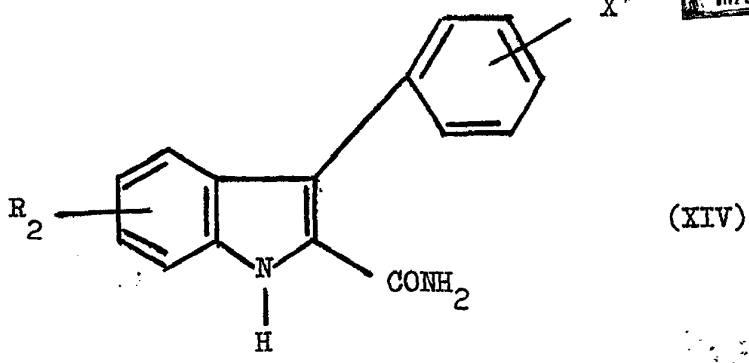
Además, un derivado de indol representado por la fórmula (XV)



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

25

16.10.68.



5

en que R₂ y X tienen los mismos significados que se identifican anteriormente.

10

Para practicar este procedimiento, los derivados de indol representados por la antedicha fórmula (XIV) dan sus sales de metal alcalino, tratándolas en 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 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.

15

20

25

Así, por ejemplo, el invento incluye compuestos tales como: 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-etil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, y 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida.

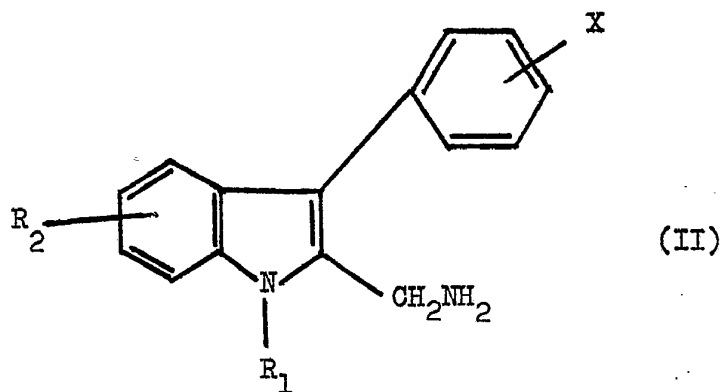
30

16.10.68.



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

5

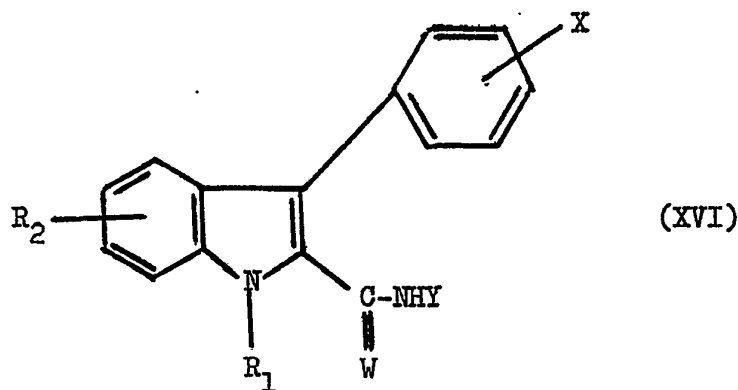


10

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

15

20



25

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

30
16.10.68.

En la fórmula (XVI), cuando W es un átomo de azufre (es decir, un derivado de tioamida de ácido indol-2-carboxílico), el compuesto (XVI) se produce, por ejemplo,



al reaccionar el derivado de amida de ácido indol-2-carboxílico (XII) con pentasulfuro de fósforo.

5 Para practicar este procedimiento, la reducción del derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (XVI) se lleva a cabo con los métodos usuales de reducción, tales como reducción electrolítica, reducción por metal alcalino en alcoholes, reducción catalítica en presencia de un catalizador tal como un catalizador de platino, paladio, níquel y similares, o reducción
10 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.

15 El compuesto de aminometilo (II) obtenido por el procedimiento anterior puede ser convertido en la correspondiente sal tratándolo con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

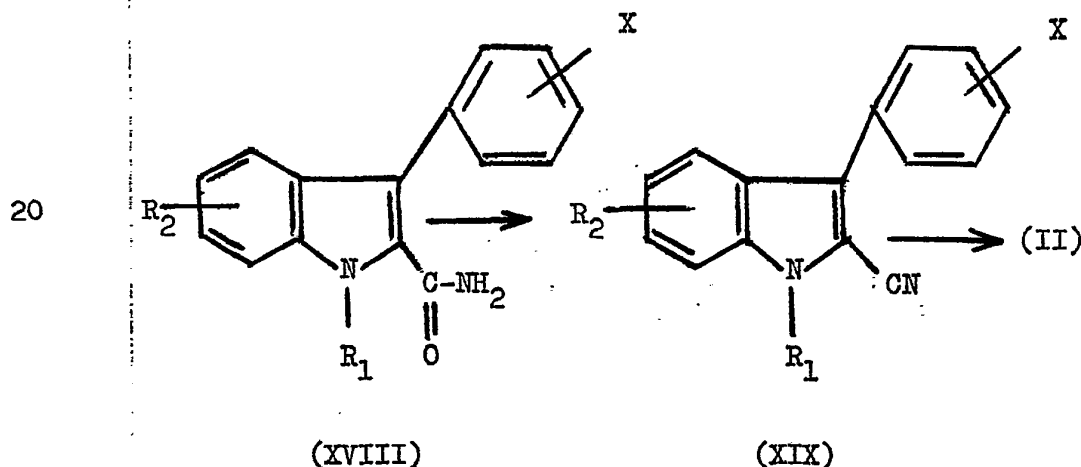
20 Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de 2-aminometil-indol tales como: 2-aminometil-3-(o-clorofenil)-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-indol; 2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-indol;
25 1-metil-2-aminometil-3(o-clorofenil)-indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol; 1-etil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-amino-

30
16.10.68.



metil-3-(o-fluorofenil)-indol; 1-ciclopropilmetil-2-amino
metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil
-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol; 1-ciclopro
pilmetil-2-aminometil-3-(o-clorofenil)-6 (ó 4)-cloro-in
5 dol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-(o-bromofenil)-5-
cloro-indol; 1-ciclobutilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofe
nil-5-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-(o-
fluorofenil)-5-bromo-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminome
til-3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol y sus clorhidratos,
10 bromhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos.

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



25 en que R_1 , R_2 y X tienen respectivamente los mismos signi-
ficados que se definieron anteriormente. Más particularmen
te, de acuerdo con la deshidratación de un derivado de ami
da de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmu
30 la (XVIII), se obtiene un derivado de indol-2-carbonitrilo



(XIX).

Para practicar este procedimiento, un derivado de indol-2-carboxamida 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 halogenuros de fósforo, tales como oxiclorigenuro de fósforo, tricloruro de fósforo y pentaclorigenuro de fósforo o cloruros de ácidos tales como clorigenuro de paratoluensulfónilo, clorigenuro de metilsulfonilo, clorigenuro de acetilo, clorigenuro de tionilo, clorigenuro de benzoilo y clorigenuro carbobenzoxílico en presencia o ausencia de un disolvente inerte.

Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de indol-2-carbonitrilo tales como: 3-(o-clorofenil)-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-

30
7.1.69.



ro-indol-2-carbonitrilo y 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo.

Subsiguientemente, 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 particularmente, la reducción del derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la antedicha fórmula general (XIX) puede llevarse a cabo por un método usual, por ejemplo, reducción electrolítica, reducción con metal alcalino en alcohol, reducción catalítica con paladio, níquel o platino, reducción con acetato cromoso y álcali, o reducción por complejo de hidruro metálico. Particularmente, la reducción con un complejo de hidruro metálico, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, hidruro de boro o un hidruro 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 sal correspondiente tratando, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fósforico o ácido orgánico tal como ácido acético.

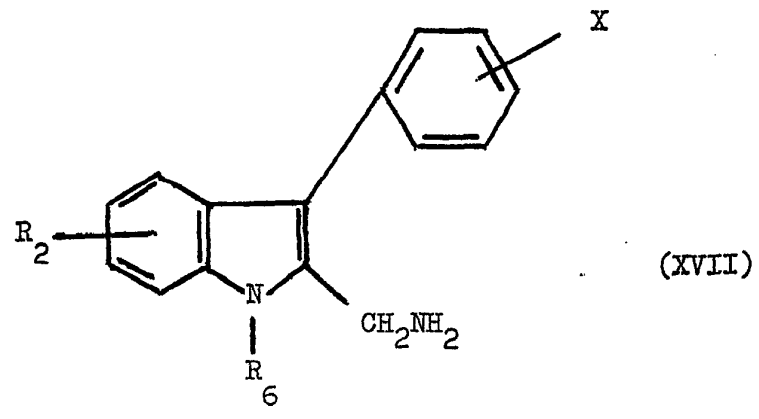
Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de 2-aminometil-indol tales como: 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-indol; 2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol;

30
16.10.68.

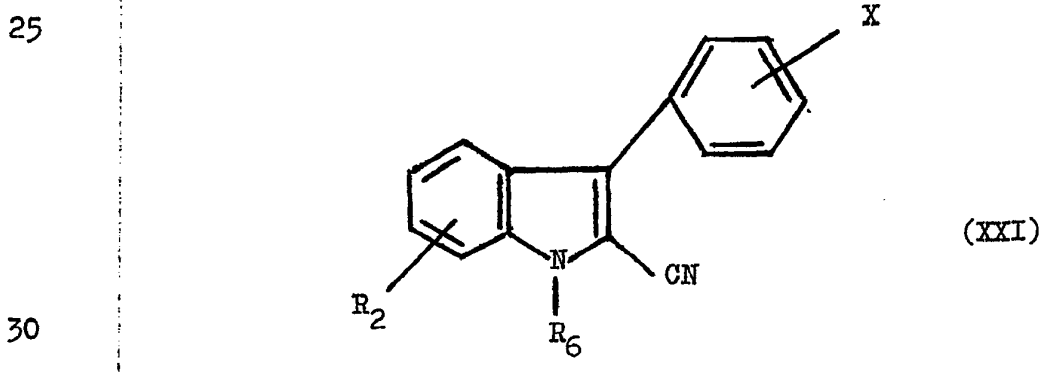


1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol;
 1-etil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ci-
 clopropilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-indol; 1-ci-
 clopropilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-in-
 5 dol; 1-ciclobutilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-
 cloro-indol; 1-ciclopentilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofe-
 nil)-5-cloro-indol; 1-ciclohexilmetil-2-aminometil-3-(o-
 fluorofenil)-5-cloro-indol y sus clorhidratos, bromhidra-
 tos, sulfatos, fosfatos y acetatos.

10 De otra manera, derivados de 2-aminometil-in-
 dol, representados por la fórmula,



20 en que R₂, R₆ y X tienen los mismos significados que se
 definieron anteriormente, son producidos a partir de nue-
 vos derivados de N-alcohol-indol-2-carbonitrilo represen-
 tados por la fórmula (XXI)



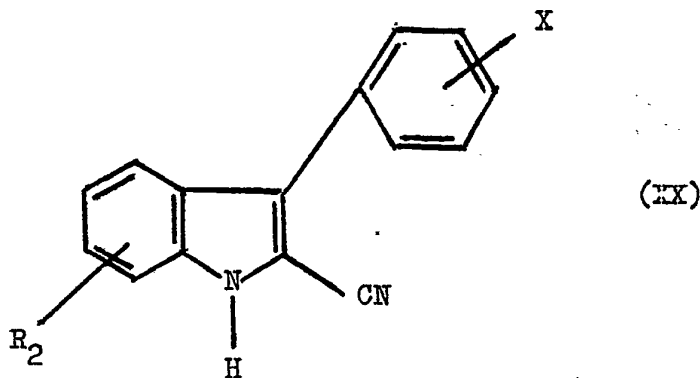
30
 16.10.68.



en que R_2 , R_6 y X tienen respectivamente los mismos significados que se identificaron anteriormente, y que se obtienen por alcoholación de un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula (XX)

5

10



en que R_2 y X tienen los mismos significados que se definieron arriba.

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 presencia de un agente de condensación alcalino, o después de la formación de sales de metal alcalino al tratar con un agente de condensación alcalino. Como agente alcoholante, son útiles los siguientes compuestos: por ejemplo, halogenuros de alcohol, tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo, y bromuro de butilo, bromuro de ciclopropilmetilo, ésteres alcohilsulfúricos tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo o ésteres de alcohol de ácido sulfónico aromático, tales como paratoluensulfonato de metilo y paratoluensulfonato de ciclopropilmetilo. Como agente de condensación alcalino, son útiles los siguientes compuestos: por ejemplo, metal alcalino, metal alcalino-térreo, hidruro de metal alcali-

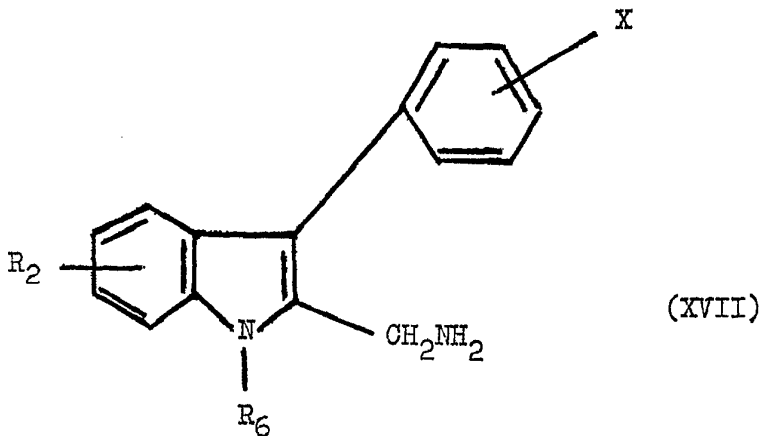
30
16.10.68.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

no, hidruro de metal alcalino-térreo, hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino-térreo, amida de metal alcalino y amida de metal alcalino-térreo.

Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de N-alcoholindol-2-carbonitrilo tales como: 1-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carbonitrilo; 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo y 1-propil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo.

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



en que R₂, R₆ y X tiene cada uno el mismo significado que se definió anteriormente.

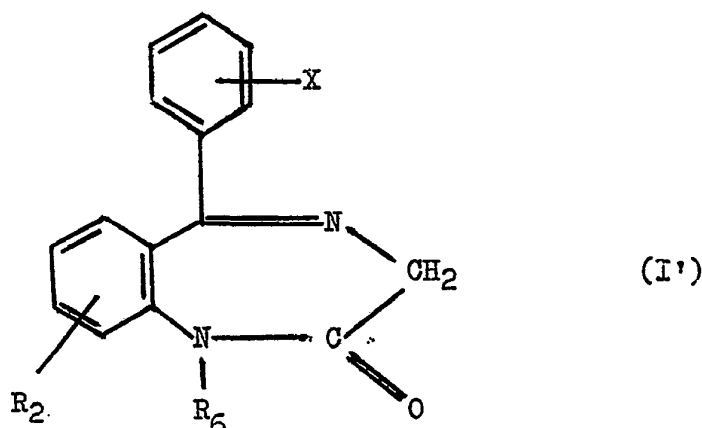
Si los derivados de 2-aminometil-3-fenil-indol (XVII) son tratados con un agente oxidante tal como se menciona anteriormente para dar los derivados de benzodiazepi



na representados por la fórmula (I'), que son los productos finales de la presente invención

5

10



en que R_2 , R_6 y X tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

15

Los siguientes ejemplos son ilustrativos también de los métodos por los que se pueden preparar 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.

20

Ejemplo 1

25

Una mezcla de 20 g. de ácido o-clorofenilpirúvico, 300 ml. de etanol y 14 g de p-clorofenil-hidrazina fue calentada durante 30 minutos. Después de que la reacción es completada, se separó el disolvente bajo presión reducida para dar p-cloro-fenil-hidrazona de ácido o-clorofenilpirúvico casi cuantitativamente. Punto de fusión $124^{\circ} - 125^{\circ}\text{C}$. Espectro de absorción de infrarrojo,

✓ Parafina : $3260, 1700, 1600 \text{ cm}^{-1}$.
máx.

16.10.68.



Ejemplo 2

De acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 1, se obtuvo una fenilhidrazona de ácido fenilpirúvico a partir de fenilhidrazina y ácido fenilpirúvico.

5 Los siguientes derivados de fenilhidrazona se obtuvieron por el procedimiento del Ejemplo 1.

p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de metilo,

p-clorofenilhidrazona de o-clorofenilpiruvato de etilo,

10 p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de butilo terciario,

p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de etilo,

N¹-metil-p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de metilo,

15 N¹-metil-p-clorofenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de etilo,

N¹-metil-p-clorofenilhidrazona de ácido o-fluorofenilpirúvico,

N¹-etil-p-clorofenilhidrazona de ácido o-fluorofenilpirúvico,

20 N¹-n-propil-p-clorofenilhidrazona de ácido o-fluorofenilpirúvico,

N¹-iso-propil-p-clorofenilhidrazona de ácido o-fluorofenilpirúvico, y

25 N¹-ciclopropilmetilfenilhidrazona de o-fluorofenilpiruvato de etilo.

Ejemplo 3

A una solución enfriada con hielo de 99,4 g de o-fluorobencilacetoacetato de etilo en 420 ml de etanol fue añadido gota a gota 150 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 50%, enfriando, y acto seguido se

30
16.10.68.



añadió a la mezcla 80 ml. de agua-hielo. A esta mezcla se
añadió gota a gota una disolución de sal de diazonio pre-
parada a partir de 53,3 g de p-cloroanilina, 180 ml. de
ácido clorhídrico concentrado, 28,8 g de nitrito sódico y
5 275 ml. de agua, por debajo de 5°C. Después de la adición,
la mezcla de la reacción se agitó por debajo de 5°C. El
producto oleoso separado solidificó gradualmente, y la
sustancia sólida se recogió acto seguido por filtración,
se lavó con agua y se secó para dar 128,4 g (92,2%) de
10 alfa-(o-fluorobencil)-alfa-(p-clorofenil-azo)-acetoaceta-
to de etilo, p. de f. 55°C - 60°C. Se repitió la recrista-
lización a partir de etanol para una muestra analítica,
p. de f. 79°C - 80°C. Espectro de absorción del infrarrojo,

15) Parafina : 1750, 1715, 1600, 1580, 1495 cm⁻¹.
máx.
Análisis elemental (para C₁₉H₁₈ClFN₂O₃):

	C	H	N	Cl
Calculado:	61,54%	4,86%	7,56%	9,53%
Encontrado:	61,20%	4,53%	7,31%	9,56%

20 Los o-fluorobencil acetoacetatos de etilo uti-
lizados como materiales de partida en este ejemplo se ob-
tuvieron como sigue: A una solución de 150 ml. de acetoa-
cetato de etilo en 400 ml. de benceno seco, se añadieron
33 g de óxido de calcio en pequeñas porciones. La mezcla
fue calentada bajo reflujo durante algunas horas. Después
25 de enfriar, se recogió por filtración un sólido deposita-
do, se lavó con benceno y se secó para dar calcioacetoace-
tato de etilo, p. de f. 220°C - 221°C.

30 Una mezcla de 87 g de bromuro de o-fluoroben-
cilo, 137 g de calcioacetoacetato de etilo y 300 ml. de
dimetilformamida se calentó a 75°C durante 6 horas. Des-
16.10.68.



pués que se completó la reacción, se eliminó el disolvente por destilación bajo presión reducida, y se añadió al residuo 150 ml. de cloruro de hidrógeno etanólico. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente para descomponer la sal que no reaccionó. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió al residuo 200 ml. de agua. El producto de aceite amarillo separado fue extraído con éter, y la capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico y concentrada, y el residuo fue destilado bajo presión reducida para dar 99,4 g (90,8%) de o-fluorobencil acetoacetato de etilo, p. de e. 164º - 167ºC./23 mmHg. Espectro de absorción infrarrojo:

Parafina : 1740, 1720, 1590, 1496 cm^{-1} .
máx.

Análisis elemental (para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_3$):

	C	H
Calculado:	65,55%	6,30%
Encontrado:	65,40%	6,04%

Ejemplo 4

Una mezcla de 26,3 g de p-cloroanilina, 69 g de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml. de agua fue calentada hasta disolución y acto seguido enfriada a 2ºC. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de 14,6 g de nitrito sódico en agua entre 0º y 5ºC con agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante un tiempo adicional de 15 minutos. A la mezcla se añadió poco a poco 27,2 g de acetato sódico entre 0º y 5ºC. La mezcla se añadió gota a gota a una mezcla enfriada de 47,6 g de alfa-(o-fluorobencil) acetoacetato de etilo, 200 ml. de metanol y 33,7 g de acetato potásico anhidro por debajo de 5ºC con agitación. La mezcla de la reacción

30
16.10.68.



se agitó durante 2 horas por debajo de 5°C. El precipitado formado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado al vacío para proporcionar 68,3 g (90,7%) de alfa-(o-fluorobencil)-alfa-(p-clorofenil-azo) acetoacetato de etilo, p. de f. 74° - 77°C. El alfa-(o-fluorobencil) acetoacetato de etilo utilizado como materia de partida en este ejemplo fue obtenido como sigue: A una suspensión de 13,6 g de etóxido de sodio en 100 ml. de tolueno seco, se añadió gota a gota 31,2 g de acetoacetato de etilo. A la mezcla fueron añadidos gota a gota 54,6 g de bromuro de o-fluorobencilo y la mezcla fue sometida a reflujo durante 8 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada y filtrada. El filtrado fue concentrado y el residuo fue destilado bajo presión reducida para dar 36,7 g de alfa-(o-fluorobencil) acetoacetato de etilo, p. de e. 159° - 161°C./19 mmHg.

Los siguientes compuestos fueron similarmente preparados:

alfa-(o-clorobencil)-alfa-(fenil-azo) acetoacetato de etilo; alfa-(o-fluorobencil)-alfa-(p-cloro-fenil-azo) acetoacetato de metilo; alfa-(o-fluorobencil)-alfa-(p-cloro-fenil-azo) acetoacetato de ter-butilo; alfa-(o-fluorobencil)-alfa-(p-bromo-bencil-azo) acetoacetato de etilo; alfa-(o-fluorobencil)-alfa-(m-cloro-fenil-azo) acetoacetato de etilo y alfa-(o-clorobencil)-alfa-(p-cloro-fenil-azo) acetoacetato de etilo.

Ejemplo 5

Una mezcla de 47,1 g de p-cloroanilina, 118 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 90 ml. de agua fue calentada y después enfriada por debajo de 0°C. A la mezcla

16.10.68.



se añadió gota a gota, una solución de 25,6 g de nitrito
sódico en 58 ml. de agua por debajo de 5°C con agitación.
Después de la adición, se añadieron a la mezcla 43 g de -
acetato sódico. La mezcla resultante fué añadida gota a -
5 gota a una mezcla enfriada de 93,6 g de alfa-(o-cloroben-
cil) acetoacetato de etilo, 360 ml. de etanol y 72 g de
acetato potásico anhidro por debajo de 5°C., y la mezcla
de reacción fue agitada durante la noche por debajo de -
5°C. A la mezcla de la reacción se añadieron 100 ml. de
10 agua y el producto separado fue extraído con éter. La so-
lución etérea fue secada sobre sulfato sódico y concentra-
da a sequedad bajo presión reducida. El residuo fue lava-
do con agua y secado para dar 78,8 g de p-clorofenilhidra-
zona de o-clorofenilpiruvato de etilo p. de f. 123°C-125°C.

15 El alfa-(o-clorobencil) acetoacetato de etilo -
usado como material de partida en este ejemplo fue obteni-
do como sigue: A una mezcla de 97,5 g de acetoacetato de
etilo, 17,3 g de sodio metálico y 370 ml. de etanol abso-
luto se añadió gota a gota 133 g de cloruro de o-cloroben-
20 cilo bajo condición de reflujo. Se continuó la agitación
bajo condición de reflujo durante un tiempo adicional de
10 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada y filtra-
da. El filtrado fue concentrado y destilado bajo presión
reducida para dar 138 g de alfa-(o-clorobencil) acetoace-
25 tato de etilo, p. de e. 130°C - 140°C./0,35 mmHg.

Ejemplo 6

A una disolución de 126,4 g de alfa-(o-fluoro-
bencil)-alfa-(p-clorofenil-azo) acetoacetato de etilo en
250 ml. de etanol, fue añadido cloruro de hidrógeno seco
30 mientras que la temperatura se mantenía por debajo de --



70°C. con enfriamiento intermitente. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora, y acto seguido enfriada con hielo. Después de enfriar a 0°C., el precipitado fue recogido por filtración, lavado con etanol frío y después con agua sucesivamente, y secado para dar 86,9 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, p. de f. 188° - 189°C. La muestra analítica fue recristalizada a partir de etanol, p. de f. 188° - 189°C. Espectro de absorción infrarrojo, ν Parafina máx. : 3300, 1690, 1550, 1492 cm^{-1} .

Análisis elemental (para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$):

	C	H	N	Cl
Calculado:	64,25%	4,09%	4,41%	11,18%
Encontrado:	64,28%	3,92%	4,04%	11,32%

Ejemplo 7

A una solución de 100 ml. de ácido sulfúrico concentrado en 900 ml. de isopropanol se añadieron 526,5 g de alfa-(o-fluorofenil)-alfa-(p-cloro-fenil-azo) acetato de etilo y la mezcla fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 4 horas con agitación. La mezcla de la reacción fue enfriada y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 336 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, p. de f. 180° - 186°C. Por recristalización a partir de etanol el punto de fusión se elevó a 188° - 189°C.

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

- 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo;
- 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo;
- 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de butilo

30
16.10.68.



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

Ejemplo 8

Una mezcla de 78,8 g de p-clorofenilhidrazona de o-clorofenilpiruvato de etilo y 600 ml. de etanol fue calentada a 70°C hasta disolución. Se introdujo en la disolución cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 1 hora por debajo de 70°C. con enfriamiento intermitente. Se continuó la agitación durante 1 hora más. Después de enfriar, fue recogido por filtración el precipitado formado, lavado con etanol frío y luego con agua, y secado para dar 70,1 g (93,4%) de 5-(o-clorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, p. de f. 195°C - 196°C. La muestra analítica fue recristalizada a partir de etanol, p. de f. 196°C - 196,5°C.

30
16.10.68.



Ejemplo 9

Una mezcla de 25,6 g de p-cloroanilina, 64 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 90 ml. de agua fue calentada hasta disolución y luego enfriada a 0°C. A la mezcla se añadió, gota a gota una disolución de 13,9 g de nitrato sódico en 29,6 ml. de agua por debajo de 5°C. con agitación. Después de la adición, se añadieron a la mezcla 23,4 g de acetato sódico.

La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla enfriada de 50,9 g de alfa-(o-cloro-bencil)acetato de etilo, 200 ml. de metanol y 39,2 g de acetato potásico anhidro por debajo de 0°C. La mezcla de la reacción fue agitada durante 3 horas por debajo de 5°C., y extraída con éter. La capa etérea fue secada sobre sulfato sódico y concentrada bajo presión reducida hasta quedar una sustancia oleosa, la cual fue disuelta en 240 ml. de etanol y se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso seco hasta disolución durante 20 minutos. La mezcla fue agitada entre 50 a 60°C. durante 2 horas y luego enfriada a 0°C.

Después de dejar reposar toda la noche a 0°C. los precipitados fueron recogidos por filtración, lavados con etanol frío y acto seguido con agua, y secados para producir 40 g de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, p. de f. 195°C - 196°C. La muestra analítica fue recristalizada a partir de etanol, p. de f. 196°C - 196,5°C. Espectro de absorción infrarrojo,) Parafina: 3290, 1680 cm⁻¹ máx.

25 Análisis elemental (para C₁₇H₁₃O₂NCl₂):

	C	H	N
Calculado:	61,14%	3,92%	4,19%
30 Encontrado:	61,14%	3,98%	4,00%

7.1.69.



Los siguientes compuestos fueron preparados
similarmente:

5 ácido 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido
3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(m-
clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(p-cloro
10 fenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilme
til-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; 1-ciclopropil-
metil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo; áci
do ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-car
15 boxílico; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-in
dol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluo
rofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopro
pilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de
20 butilo terciario; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-
cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-
3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo;
1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-
2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofe-
25 nil)-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropil-
metil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de eti
lo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-
carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofe-
nil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclohexilme
30 til-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de eti
lo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxila
to de metilo; ácido 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-in
dol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-clo
ro-indol-2-carboxílico; 1-n-propil-3-(o-fluorofenil)-5-
cloro-indol-2-carboxilato de etilo; ácido 1-metil-3-(o-
fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-

30
16.10.68.



(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; ácido 1-isobutil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 10

5 Una mezcla de 14 g de p-clorofenilhidrazina, -
18,2 g de ácido o-fluorofenilpirúvico, 300 ml. de ácido -
acético y 300 ml. de ácido clorhídrico concentrado fue ca-
lentada bajo condiciones de reflujo durante 1 hora. La mez-
cla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y -
10 diluída con agua para dar ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-
indol-2-carboxílico, p. de f. 252° - 254°C. (con descompo-
sición).

Los siguientes compuestos fueron preparados si-
milarmente:

15 ácido 3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido
3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(o-
fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(m-clo-
rofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(p-clorofe-
nil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilme-
20 til-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; 1-ciclopropil-
metil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo; áci-
do 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-
carboxílico; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-
-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-
25 fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ci-
clopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxila-
to de butilo terciario; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofe-
nil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopro--
pilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxilato de
30 etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro



-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-7-cloroindol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; ácido 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; 1-n-propil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico; 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo y ácido 1-isobutil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 11

A una mezcla de 43 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo; 20 g de hidróxido potásico, 20 ml. de agua y 100 ml. de acetona se añadió gota a gota 26 g de sulfato de dimetilo por debajo de 60°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida hasta que quedó un aceite. El residuo oleoso fue lavado con agua y triturado con etanol para dar 44 g de 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, p. de



f. 75°C. Una muestra de dicho compuesto fue recristalizada a partir de etanol, p. de f. 76°C.

Este procedimiento fue utilizado para preparar los siguientes compuestos: 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-propil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-6 (6 4)-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-(p-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; y 1-



cloropentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxi-
lato de etilo.

Ejemplo 12.

5 Una mezcla de 4,8 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)
indol-2-carboxilato de etilo, 1,8 g de hidróxido potásico
y 60 ml. de etanol se calentó a reflujo durante 2 horas.
El disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el re-
siduo fue disuelto en 50 ml. de agua. Después de enfriar,
10 la solución se acidificó con 2 ml. de ácido clorhídrico -
concentrado bajo enfriamiento. El precipitado que se formó
fue recogido por filtración, lavado con agua y secado para
dar 4,35 g de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxí-
lico, p. de f. 250° - 252°C. (con descomposición). La mues-
tra analítica fue recristalizada a partir de benceno, p.
15 de f. 254°-255°C. (con descomposición). Espectro de absor-
ción infrarrojo:) Parafina: 3440, 2700-2300 (ancho), 1680
1555, 1490 cm⁻¹. máx.

Ejemplo 13

20 A una solución de 19 g de hidróxido potásico en
350 ml. de metanol se añadió 45,9 g de 5-cloro-3-(o-fluoro-
fenil)-indol-2-carboxilato de etilo y la mezcla se tuvo a
reflujo durante 5 horas. El disolvente fué eliminado bajo
presión reducida y el residuo fue disuelto en 400 ml. de
agua. La solución fué tratada con carbón de leña, y se aci-
25 dificó con ácido clorhídrico concentrado para dar 40,1 g -
de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 14.

30 A una solución de 13,2 g de hidróxido potásico
en 300 ml. de etanol se añadieron 33,4 g de 5-cloro-3- -
(o-clorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y la mezcla -
se tuvo a reflujo durante 2 horas.



El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en 350 ml. de agua. La solución fue enfriada a 0°C. y se acidificó (pH < 1) con 19 ml. de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento.

5 La mezcla fue agitada a 0°C. durante 1 hora y el precipitado que se formó fue recogido por filtración, lavado completamente con agua, y secado para dar 27,6 g (90,3%) de ácido 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico, p. de f. 212° - 213,5°C. (con descomposición).
10 muestra analítica fue recrystalizada a partir de benceno-etanol, p. de f. 215,5° - 216°C. (con descomposición).
Espectro de absorción infrarrojo,) Parafina : 3415, máx.
2550, 1676 cm⁻¹.

Análisis elemental (para C₁₅H₉O₂NC1₂):

	Cl
Calculado:	23,16%
Encontrado	23,02%

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

20 ácido 3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido 3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido 3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; y ácido 3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico.

25 Ejemplo 15

Una mezcla de 23,5 g de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico, 50 ml. de acetona, 18,2 g de hidróxido potásico y 18 ml. de agua fue calentada hasta disolución. A la mezcla enfriada se añadió gota a gota 20,5 g de sulfato de dimetilo por debajo de 50°C.

30
7.1.69.



con agitación. La mezcla resultante fue calentada bajo re-
flujo durante 4 horas. Después de que se completó la reac-
ción, el disolvente fue eliminado por destilación, y el
residuo fue disuelto en 200 ml. de agua. La disolución
5 fue tratada con carbón de leña, y se acidificó con ácido
clorhídrico concentrado bajo enfriamiento. El precipitado
amarillo que se formó fue recogido por filtración, lavado
completamente con agua y secado para dar 24 g (97,6%) de
ácido 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxíli-
10 co, p. de f. 215,5° - 216°C. (con descomposición). La mues-
tra analítica fue recristalizada a partir de metanol, p.
de f. 228°C. (con descomposición).

Análisis elemental (para $C_{16}H_{11}O_2NClF$):

	C	H	N
15 Calculado:	63,27%	3,65%	4,61%
Encontrado:	63,25%	3,88%	4,51%

Los siguientes compuestos fueron preparados si-
milarmente:

20 ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido
1-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido 1-me-
til-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; y ácido
1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 16

25 Una mezcla de 42,5 g de 1-metil-5-cloro-3-(o-
fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, 16,6 g de hidró-
xido potásico y 400 ml. de etanol fue tenida en reflujo
durante 2,5 horas. El disolvente se eliminó bajo presión
reducida y el residuo se disolvió en 200 ml. de agua. La
solución enfriada se acidificó con 50 ml. de ácido clorhí-
30 drico concentrado bajo calentamiento. El precipitado que

16.10.68.



se formó fue recogido por filtración, lavado con agua y secado para dar 37,7 g de ácido 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico, p. de f. 218°C. El espectro de absorción infrarrojo de este producto fue idéntico al del producto obtenido en el Ejemplo 14.

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; y ácido 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 17

Una mezcla de 30 g de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico y 50 ml. de cloruro de tionilo fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Después de que se completó la reacción, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por destilación. El residuo amarillento fue disuelto en 600 ml. de éter seco y fue introducido en la solución amoníaco gaseoso durante 2 horas

30
16.10.68.



con agitación bajo enfriamiento. El precipitado formado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado para dar 19,7 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, p. de f. 213° - 214°C. El segundo producto fue obtenido a partir del filtrado. El rendimiento total fue 27 g (90%).

La muestra analítica fue recristalizada a partir de tetrahidrofurano-benceno, p. de f. 227° - 228°C. Espectro de absorción infrarrojo, Parafina : 3460, máx. 3300, 3200, 1659, 1592, 1490 cm⁻¹.

Análisis elemental (para C₁₅H₁₀ClFN₂O):

	N	Cl
Calculado:	9,71%	12,31%
Encontrado:	9,84%	12,23%

Ejemplo 18

Una mezcla de 14,5 g de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico y 24 g de cloruro de tionilo fue tenida a reflujo durante 2 horas. Después de que se completó la reacción, el exceso de cloruro de tionilo fue eliminado por destilación bajo presión reducida. Al residuo se añadieron 200 ml. de tolueno seco y se introdujo amoníaco gaseoso a la mezcla bajo enfriamiento con hielo con agitación. El precipitado fue recogido por filtración, lavado completamente con agua y secado para dar 14 g (97,2%) de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, p. de f. 213° - 216°C.

Ejemplo 19

Una mezcla de 18,2 g de ácido 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico y 29 g de cloruro de tionilo fue calentada bajo condiciones de reflujo du-

30
16.10.68.



rante 2 horas. Después de que se completó la reacción, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por destilación para obtener un residuo oleoso al cual se añadieron 200 ml. de tolueno seco. Fue introducido amoníaco gaseoso en la mezcla bajo enfriamiento con hielo con agitación. El precipitado que se formó fue recogido por filtración, lavado con agua y secado para dar 11 g (60,7%) de 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, p. de f. 159° - 161°C. A partir del filtrado fue obtenido el segundo producto (1,4 g, 7,7%), p. de f. 155° - 156°C. La muestra analítica fue recristalizada a partir de etanol, p. de f. 160°C.

Análisis elemental (para $C_{16}H_{12}ClFN_2O$):

	C	H	N	Cl
15 Calculado:	63,48%	4,00%	9,25%	11,71%
Encontrado:	63,14%	4,02%	9,00%	11,60%

Ejemplo 20

Una mezcla de 27,6 g de ácido 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico y 32,2 g de cloruro de tionilo fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Después de que se completó la reacción, el exceso de cloruro de tionilo fue eliminado bajo presión reducida. Al residuo se añadieron 150 ml. de agua, y se introdujo amoníaco gaseoso en la mezcla durante 15 minutos bajo enfriamiento con agitación. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado que se formó fue recogido por filtración, lavado completamente con agua y secado para dar 27,7 g de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxamida. La recristalización a partir de etanol dio 21 g del producto que tiene p. de f.

30
16:10.68.



2102 - 2120C. El espectro de absorción infrarrojo,

✓ Parafina : 3460, 3290 (brusco), 3200, 1650, 1590 cm^{-1} .
máx.

Análisis elemental (para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$):

	C	H
5 Calculado:	59,04%	3,30%
Encontrado:	60,15%	3,26%

Los siguientes compuestos fueron obtenidos si
milarmente:

10 3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida; 3-(o-fluorofenil)-
5-bromo-indol-2-carboxamida; 3-(o-bromofenil)-5-cloro-in-
dol-2-carboxamida; 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carbo-
xamida; 3-(m-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida;
15 3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ci-
clopropilmetil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxami-
da; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-
carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-
indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)
20 -6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-
(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclobutil-
metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ci-
clopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxa-
mida; 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-
2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-clo-
ro-indol-2-carboxamida; ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluo-
25 rofenil)-5-cloro-indol-2-hidroxámico; ácido 1-metil-3-(o-
clorofenil)-5-cloro-indol-2-hidroxámico; 1-metil-3-(o-fluo-
rofenil)-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-(o-fluoro-
fenil)-5-fluoro-indol-2-carboxamida y 1-etil-3-(o-fluoro-
fenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida.

16.10.68



Ejemplo 21

Una mezcla de 4,35 g de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico y 7,2 g de cloruro de tionilo fue calentada bajo condición de reflujo durante 1,5 horas. Después de que se completó la reacción, se eliminó el exceso de cloruro de tionilo para dar cloruro de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico en forma de sólido amarillo.

El producto fue confirmado además por el procedimiento siguiente. Esto es, el cloruro de ácido crudo fue disuelto en 100 ml. de éter seco, y fue introducido amoníaco gaseoso en la mezcla entre 10° y 15°C. durante 15 minutos con agitación. La agitación se continuó durante 1 hora más a la temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 3,92 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida. Después de la recristalización a partir de tetrahidrofurano-benceno, el producto tenía p. de f. 227° - 228°C.

Ejemplo 22

Una mezcla de 27,6 g de ácido 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico y 32,2 g de cloruro de tionilo fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Después de que se completó la reacción, fue eliminado el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter seco para producir cuantitativamente cloruro de ácido 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

El producto fue confirmado además por el procedimiento siguiente, esto es, este cloruro de ácido cru-



do fue suspendido en 150 ml. de éter seco, y fue introduci
do en la mezcla amoníaco gaseoso bajo enfriamiento. El pre
cipitado que se formó fue recogido por filtración, lavado
completamente con agua y secado para dar 5-cloro-3-(o-clo
5 rofenil)-indol-2-carboxamida. La recristalización a par
tir de etanol dio un producto que tiene un p. de f. 210^o -
212^oC.

Los siguientes compuestos fueron preparados
similarmemente:

- 10 cloruro de ácido 3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico;
cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico;
cloruro de ácido 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxí
lico; bromuro de ácido 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-
carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-5-bromo-
15 indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-
5-fluoro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-(o-fluo
rofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido
3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido
3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; clo
20 ruro de ácido 3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carboxíli
co; cloruro de ácido 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-in
dol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-metil-3-(o-fluorofe
nil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-etil
-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro
25 de ácido 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-in
dol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclobutilmetil-3-
(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de
ácido 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-
2-carboxílico; y cloruro de ácido 1-ciclohexilmetil-3-(o-
30 fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxílico.

16.10.68.



Ejemplo 23

A una mezcla de 100 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, 50 g de hidróxido potásico, 50 ml. de agua y 250 ml. de acetona, se añadieron gota a gota 65 g de sulfato de dimetilo por debajo de 40°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue lavado con agua y secado para dar 99,1 g de 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, p. de f. 146° - 156°C.

Se repitió una recristalización a partir de etanol para una muestra analítica, p. de f. 160°C. El espectro de absorción infrarrojo de este producto era idéntico que el del producto obtenido en el Ejemplo 18.

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida;
1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carboxamida;
1-etil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida; y 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida.

Ejemplo 24

A una solución de 15 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida en 150 ml. de dimetilformamida se añadieron 2,49 g de hidruro sódico al 61,4%.

La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente y luego a 50°C. durante 1 hora. Después de enfriar, 8,8 g de ciclopropilmetilbromuro fueron añadidos a la mezcla. La mezcla resultante fue calentada entre 100° y 120°C. durante 4 horas. Después de que se completó la reacción, se añadieron a la mezcla de la reacción 400 ml. de agua. El

16.10.68.



5 producto oleoso separado fue extraído con éter y la capa
etérea fue secada sobre sulfato sódico y el disolvente
fue eliminado bajo presión reducida para dar 1-ciclopropil
metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, en
forma de una sustancia oleosa amarilla. Este producto se
utilizó en el siguiente paso sin otra purificación.

Los siguientes compuestos fueron preparados si
milarmente:

10 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxamida;
1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida
y 1-ciclopropilmetil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-car-
boxamida.

Ejemplo 25

15 A una suspensión de 20,5 g de hidruro de alu-
minio y litio en 2 l. de éter seco, fueron añadidos 52,3
g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida con
agitación. La mezcla fue calentada bajo condiciones de re-
flujo durante 6 horas. A la mezcla de reacción enfriada
fueron añadidos gota a gota 150 ml. de agua con agitación.
20 A la capa orgánica, fueron añadidos 40 ml. de ácido clorhí-
drico concentrado bajo enfriamiento. El precipitado que se
formó fue recogido por filtración para producir 42,4 g de
clorhidrato de 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-in-
dol. La muestra analítica fue recristalizada a partir de
25 etanol, p. de f. 251° - 253°C. (con descomposición).

Análisis elemental (para $C_{15}H_{12}N_2ClFHCl$)

	N
Calculado:	9,00%
Encontrado:	8,86%

16.10.68.



Ejemplo 26

A una suspensión de 30,8 g de hidruro de aluminio y litio en 3 l. de éter seco, se añadieron 81,7 g de 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida y la mezcla se tuvo a reflujo durante 3 horas con agitación. A la mezcla de reacción enfriada fueron añadidos, gota a gota 200 ml. de agua con agitación bajo enfriamiento. A la capa etérea se añadió 150 ml. de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento. El precipitado que se formó fue recogido por filtración para producir 60,5 g de clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol, p. de f. 246°C. (con descomposición).

Análisis elemental (para $C_{16}H_{15}N_2Cl_2F$):

	N	Cl
15 Calculado:	8,61%	21,81%
Encontrado:	8,53%	21,91%

Ejemplo 27

A una suspensión de 3,8 g de hidruro de aluminio y litio en 40 ml. de éter seco fueron añadidos 5,25 g de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxamida bajo enfriamiento. La mezcla fue agitada bajo condiciones de reflujo durante 10 horas y acto seguido enfriada a 0°C. A la mezcla de reacción fue añadido gota a gota 20 ml. de agua bajo enfriamiento con agitación. La capa etérea fue separada por decantación y la capa acuosa fue lavada con 150 ml. de éter. La capa etérea combinada fue secada y concentrada a sequedad para producir 3,75 g de un sólido amarillo, que fue recristalizado a partir de benceno para dar 3 g de 2-aminometil-5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol, p. de f. 145°C - 149,5°C.

30
16.10.68.

Los siguientes compuestos fueron obtenidos si-
milarmente:

2-aminometil-3-(o-clorofenil)-indol; 2-aminometil-3-(o-
fluorofenil)-indol; 2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-
5 indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol; 2-ami-
nometil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol; 2-aminome-
til-3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil
-3-(o-fluorofenil)-indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-cloro-
fenil)-indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-clo-
10 ro-indol; 1-etil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-
indol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-in-
dol; 1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol;
1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-indol;
1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro
15 -indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-
5-bromo-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-(o-cloro-
fenil)-6 (ó 4)-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminome-
til-3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol; 1-ciclobutilmetil-2-
aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ciclopropil-
20 metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol; 1-ci-
clopropilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-in-
dol y sus clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos
y fosfatos.

Ejemplo 28

25 Una mezcla de 20,7 g de 3-(o-fluorofenil)-5-
cloro-indol-2-carboxamida y 107 g de oxicloruro de fósfo-
ro fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 20
minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue ver-
tida en 800 ml. de agua-hielo y la mezcla fue neutralida
30 con hidróxido amónico. El precipitado resultante fue reco-
16.10.68.



gido por filtración, lavado con agua y secado para dar 18,7 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo, p. de f. 185° - 186°C. Rendimiento: 98,7%. La recristalización a partir de benceno alcanzó el punto de 187° - 188°C. Espectro de absorción infrarrojo, ν Parafina máx. : 3300, 2220, 1546, 1492 cm^{-1} .

Análisis elemental: (para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClFN}_2$):

	C	H	N
Calculado:	66,54%	2,96%	10,35%
10 Encontrado:	66,80%	2,80%	10,51%

Ejemplo 29

Una mezcla de 15,3 g 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxamida y 76,8 g de cloruro fosforoso fue agitada durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue molida en 500 ml. de agua-hielo. Después de la neutralización de la mezcla con hidróxido amónico el precipitado fue recogido por filtración, lavado completamente con agua y secado para dar 13,7 g (95,8%) de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carbonitrilo, p. de f. 166,5° - 167,5°C. Espectro de absorción infrarrojo, ν Parafina máx. : 3315, 2230 cm^{-1} .

Análisis elemental (para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClFN}_2$):

	C	H	N	Cl
Calculado:	62,74%	2,81%	9,76%	24,69%
25 Encontrado:	62,92%	2,63%	9,55%	24,52%

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

3-(o-clorofenil)-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-bromofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-(p-clorofenil)-5-cloro-indol-carbonitrilo;

30
16.10.68.



3-(o-fluorofenil)-5-bromo-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-etil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclobutilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopentilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; y 1-ciclohexilmetil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 30

A una suspensión de 2 g de hidruro de aluminio y litio en 300 ml. de éter seco, se añadieron 3,52 g de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo y la mezcla fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 4 horas con agitación. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción fue enfriada con hielo, y se añadió agua gota a gota a la mezcla con agitación para descomponer el exceso de hidruro de aluminio y litio. La capa etérea fue separada, secada sobre sulfato sódico y el disolvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida para dar 3,3 g (92,5%) de 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol, p. de f. 159° - 161°C. La recristalización a partir de benceno-éter de petróleo alcanzó el punto de fusión de 162° - 163°C. Espectro de absorción infrarrojo,

Parafina : 3360, 3290, 3130, 1555, 1496 cm^{-1} .
máx.

16.10.68.



Análisis elemental (para $C_{15}H_{12}ClFN_2$):

	C	H	N
Calculado:	65,57%	4,37%	10,20%
Encontrado:	65,89%	4,20%	9,98%

5 Los siguientes compuestos fueron preparados
similarmente:

2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-indol; 2-aminometil-3-(o-
clorofenil)-5-cloro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)
-5-cloro-indol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromo-in
10 dol; 2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-fluoro-indol; 2-ami
nometil-3-(o-fluorofenil)-6 (ó 4)-cloro-indol; 2-aminome
til-3-(o-fluorofenil)-7-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil
-3-(o-clorofenil)-5-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-
(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-etil-2-aminometil-3-(o-
15 fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminome
til-3-(o-fluorofenil)-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminome
til-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ciclobutilmetil-2-
aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ciclopentil-
metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol; 1-ci-
20 clohexilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-in
dol; y sus clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos
y acetatos.

Ejemplo 31

25 A una mezcla de 5,2 g de 5-cloro-3-(o-fluorofe
nil)-indol-2-carbonitrilo, 18 ml. de acetona, 3,8 g de hi-
dróxido potásico y 38 ml. de agua fueron añadidos gota a
gota 4,9 g de sulfato de dimetilo por debajo de 50°C. La
agitación fue continuada durante 30 minutos más y acto se-
guido la acetona fue eliminada bajo presión reducida, El
30 residuo fue diluido con agua y filtrado para dar 5 g de

16.10.68.



1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo.

Este 1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo fue añadido a una suspensión de 3 g de hidruro de aluminio y litio en 400 ml. de éter seco. La mezcla fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 5 horas con agitación. Después de que la reacción se completó, la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C. y fue añadida agua gota a gota a la mezcla con agitación para descomponer el exceso de hidruro de aluminio y litio. La capa etérea fue separada y secada sobre sulfato sódico. En la capa etérea fue introducido cloruro de hidrógeno seco bajo enfriamiento. El precipitado que se formó fue recogido por filtración para dar clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol, p. de f. 246°C (con descomposición).

Ejemplo 32

Una solución de 3 g de anhídrido crómico en 3 ml. de agua fue añadida gota a gota a una solución de 2,9 g de 2-aminometil-5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol en 20 ml. de ácido acético. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 26 horas. A la mezcla de reacción fueron añadidos 10 ml. de agua y luego 50 ml. de hidróxido amónico al 28% con agitación bajo enfriamiento. La mezcla resultante fue extraída con cloroformo y la capa orgánica fue secada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice para dar 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 199°C - 201°C.

Ejemplo 33

30
16.10.68.

Una solución de 40 g de anhídrido crómico en



30 ml. de agua fue añadida gota a gota a una suspensión de 40 g de clorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol en 400 ml. de ácido acético entre 15° - 20°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue añadida gota a gota a una mezcla de 850 ml. de hidróxido amónico al 28%, 850 ml. de agua y 700 ml. de cloruro de metileno con agitación bajo enfriamiento.

La capa acuosa fue separada y extraída con cloruro de metileno. La capa orgánica fue reunida y concentrada en vacío. El residuo fue triturado con benceno, y acto seguido filtrado, lavado con benceno y secado para dar 18 g de producto crudo que fue tratado con cloruro de hidrógeno etanólico para producir 4,5 g de clorhidrato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 235°C. (con descomposición).

El filtrado y lavado fueron reunidos y evaporados en vacío. Al residuo se añadió tolueno y la mezcla fue calentada bajo condiciones de reflujo. El disolvente fue separado en vacío y el residuo fue lavado con etanol para dar 12 g de producto crudo, que fue tratado con cloruro de hidrógeno etanólico para producir 11,5 g de clorhidrato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 236°C. (con descomposición).

Este clorhidrato fue tratado con hidróxido amónico, y luego extraído con cloroformo. El disolvente fue eliminado en vacío para rendir 8,3 g de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona libre, p. de f. 202° - 203°C. La recristalización a partir de etanol alcanzó el punto de fusión de 204° - 205°C. Espectro de

30
16.10.68.



absorción infrarrojo, ν Parafina : 1690, 1618 cm^{-1} .
máx.

Análisis elemental (para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OClF}$):

	C	H	N
5 Calculado:	62,40%	3,49%	9,70%
Encontrado:	62,54%	3,38%	9,43%

Ejemplo 34

Una solución de 3 g de anhídrido crómico en 3 ml. de agua fue añadida gota a gota a una suspensión de 3,6 g de clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol por debajo de 25°C. Después de agitar a la temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de reacción fue molida en agua-hielo, alcalinizada con solución de amoníaco acuosa y extraída con cloro

15 ro de metileno. La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía para rendir 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona. Espectro de absorción ultravioleta, λ máx. 229, 314 $\text{m}\mu$. Espectro de absorción infrarrojo, ν KBr máx. 3080, 1670 cm^{-1} .

Análisis elemental (para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OClF}$):

	C	H	N
25 Calculado:	61,57%	4,70%	8,17%
Encontrado:	61,42%	4,53%	8,04%

Ejemplo 35

Una solución de 60 g de anhídrido crómico en 40 ml. de agua fue añadida gota a gota a una suspensión de 60 g de clorhidrato de 2-aminometil-1-metil-5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol en 600 ml. de ácido acético. La mezcla

30

7.1.69.



cla fue agitada a la temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla de reacción fue añadido 1,1 l. de éter y 1 l. de agua y acto seguido 800 ml. de hidróxido amónico al 28%, poco a poco. La capa etérea fue separada, lavada con
5 agua, secada y concentrada bajo presión reducida. El residuo (51,8 g) fue disuelto en 100 ml. de etanol y 100 ml. de cloruro de hidrógeno etanólico al 20% fueron añadidos a la solución y la mezcla fue enfriada. El precipitado fue recogido por filtración para rendir 46,5 g de clorhidrato de 1-metil-7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-
10 2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 218°C. (con descomposición). La recrystalización a partir de etanol elevó el punto de fusión a 218,5° - 219°C. (con descomposición).

Análisis elemental (para $C_{16}H_{12}N_2OClF.HCl$):

	C	N
15 Calculado:	56,65%	8,26%
Encontrado:	56,72%	8,13%

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

20 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona;
5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona;
5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(o-bromofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(m-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-(p-clorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-(o-fluorofenil)-7-bro-

30
16.10.68.



mo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-etil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-propil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclobutilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopentilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona y 1-ciclohexilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en el Japón, el 22 de Septiembre de 1.967, bajo el número 60952/67; 27 de Septiembre de 1.967, números 62424/67, 62425/67, 62426/67, 62427/67, 62428/67, 62429/67, 62430/67; 9 de Octubre de 1.967, números 65102/67 y 65104/67; 18 de Octubre de 1.967, número 67354/67; 2 de Noviembre de 1.967, números 70794/67, 70796/67, 70798/67; 6 de Noviembre de 1.967, número 71598/67; 8 de Noviembre de 1.967, número 72078/67; 9 de Diciembre de 1.967, número 79166/67; 15 de Diciembre de 1.967, número 80514/67; 21 de Diciembre de 1.967, número 82273/67 y 10 de Enero

30
16.10.68.

358392

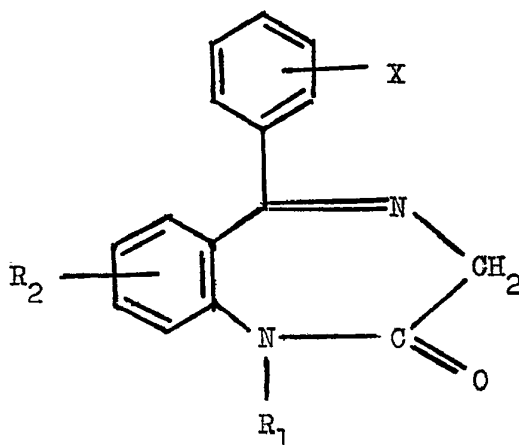


de 1.968, número 1501/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

5 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

10 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 353.711, solicitada el 9 de Mayo de 1.968 por: "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



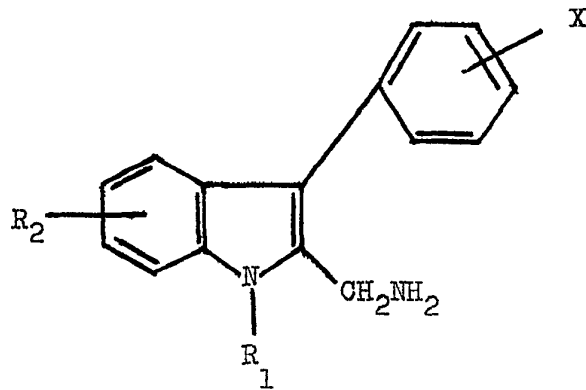
(I)

en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es

14
16.10.68.



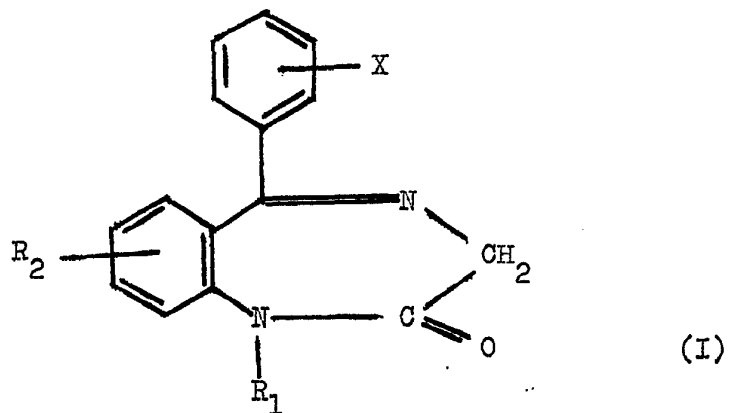
un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula



(II)

5 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que sean definidos anteriormente, o su sal, con un agente de oxidación.

2.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



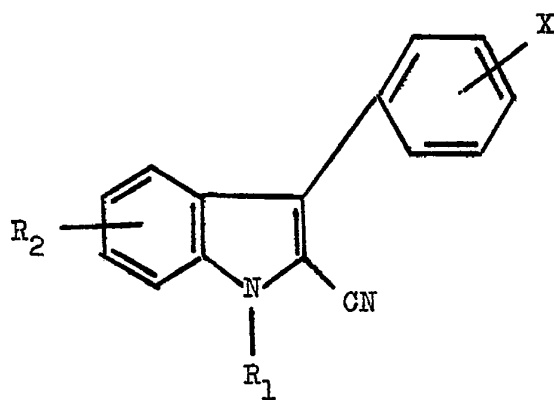
(I)

en la que R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalco-hilmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es un

12
16.10.68.

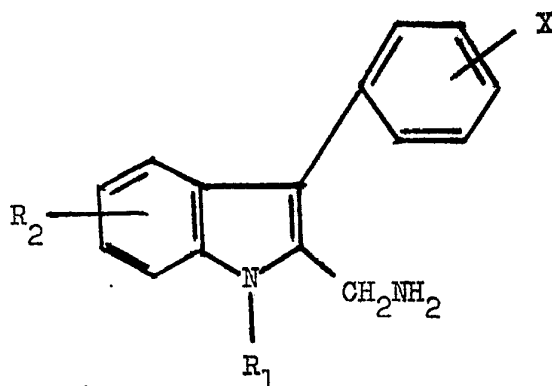


átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y X es un átomo de halógeno que comprende reducir un derivado de indol-2-carbonitrilo, representado por la fórmula



(XIX)

5 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente los mismos significados que se han definido anteriormente, para obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula



(II)

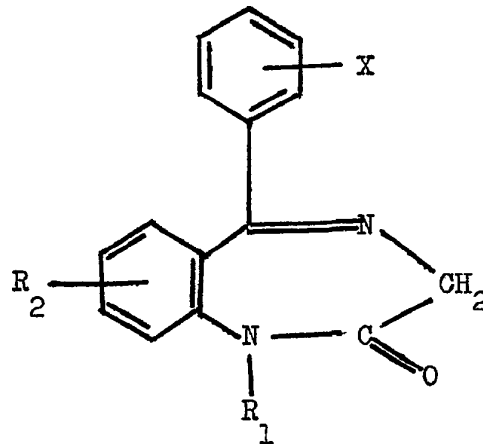
10 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación, hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante de fórmula (II) o sal del mismo, con un

16.10.68.



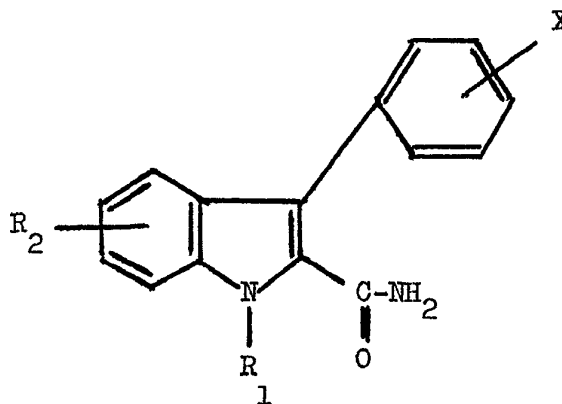
agente de oxidación.

3.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I)

5 en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalco
 10 amida de ácido indol-2-carboxílico, representado por la fórmula

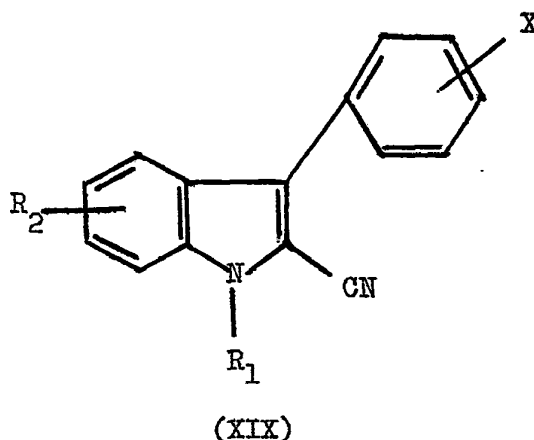


(XVIII)

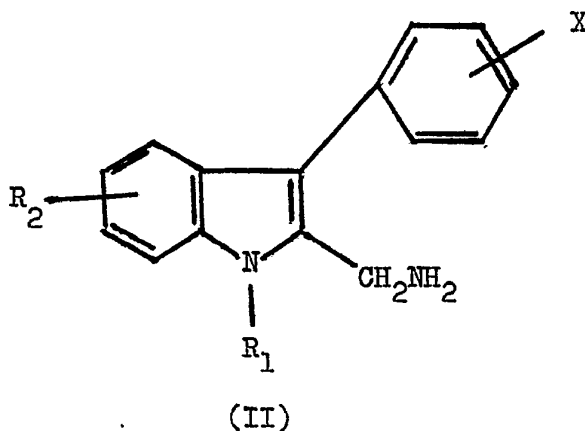
16.10.68.



en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, para obtener un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula



5 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol-2-carbonitrilo resultante para obtener un derivado de 2-aminometil indol, representado por la fórmula



10 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante, de fórmula (II), o sal del mismo, con un agente

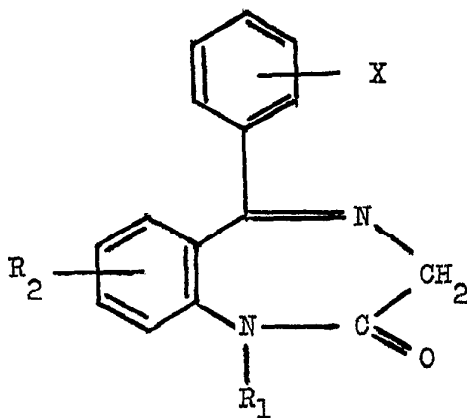
13

16.10.68.



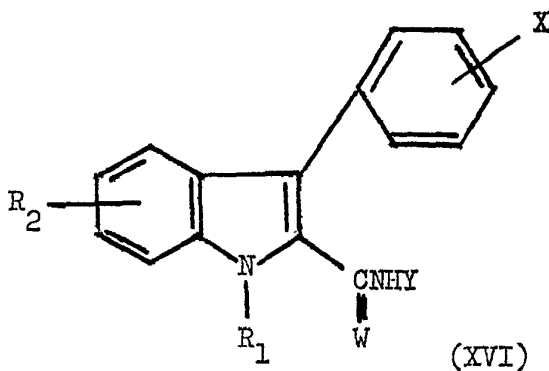
te de oxidación.

4.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento de preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I)

5 en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y X es un átomo de halógeno, que comprende reducir un derivado de ácido indol-2-carboxílico, representado por la fórmula

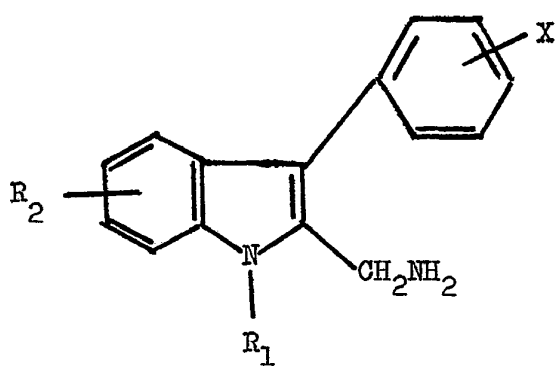


en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, W es oxígeno o azufre e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo hi-

13
16.10.68.

280

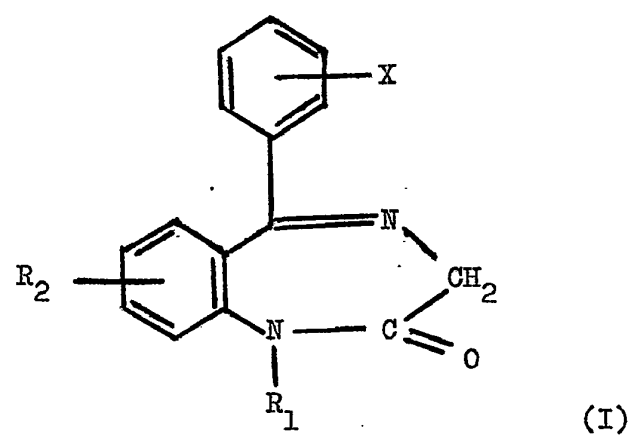
droxilo, para obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula



(II)

5 en la que R₁, R₂ y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación, hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante de fórmula (II), o sal del mismo con un agente de oxidación para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula I.

10 5.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula

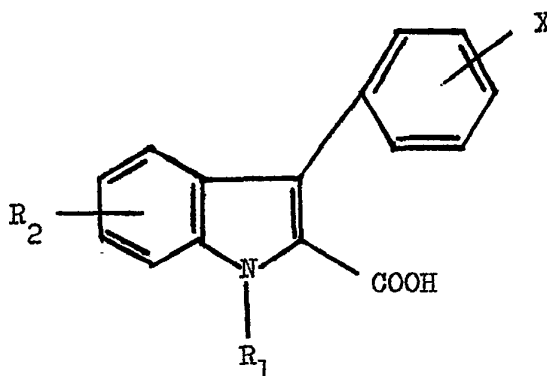


(I)

13 en la que R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo
16.10.68. que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalco-

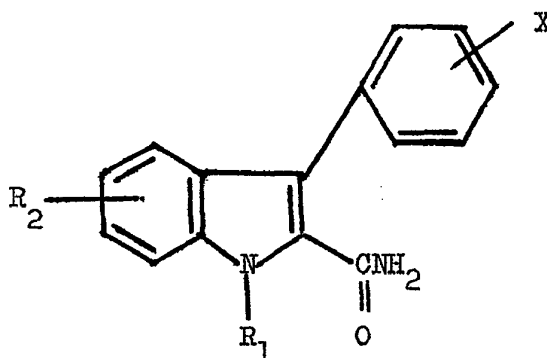


hilmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



(XI)

5 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, o derivado reactivo del mismo, con amoníaco, para obtener un derivado de indol representado por la fórmula



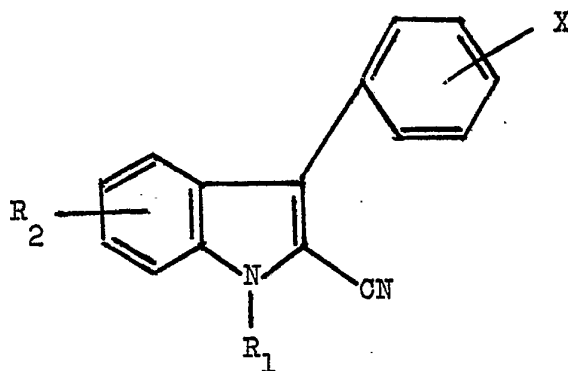
(XVIII)

10 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, calentar el derivado de indol resultante, de fórmula (XVIII) para
12 obtener un derivado de indol-2-carbonitrilo representado

16.10.68.



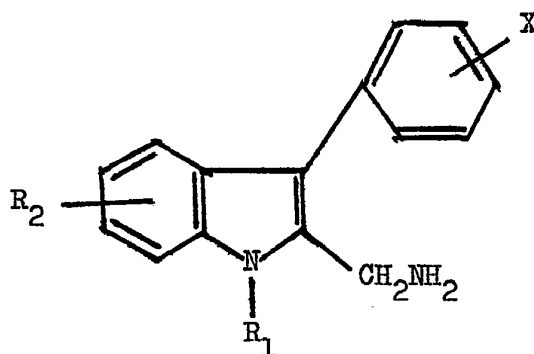
por la fórmula



(XIX)

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol-2-carbonitrilo resultante de fórmula

5 (XIX) a derivado de 2-aminometil indol, representado por la fórmula



(II)

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación, hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante de fórmula (II), o sal del mismo, con un agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I).

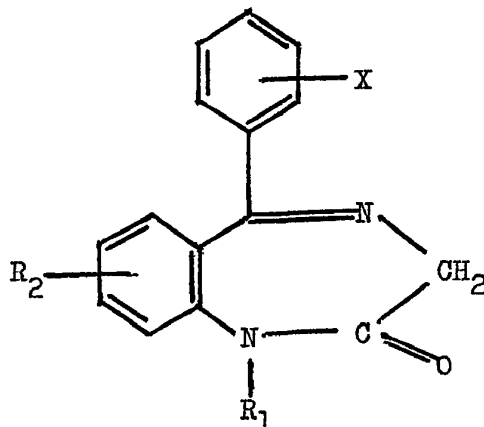
10

13
16.10.68.

6.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento

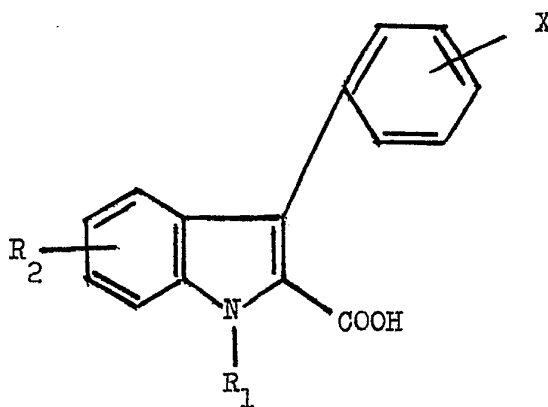


para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I)

5 en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalco hilmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



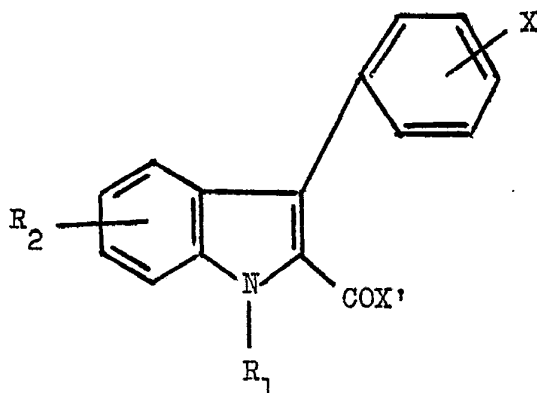
(XI)

12 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, con un agente de halogenación para obtener un derivado de haluro

16.10.68.



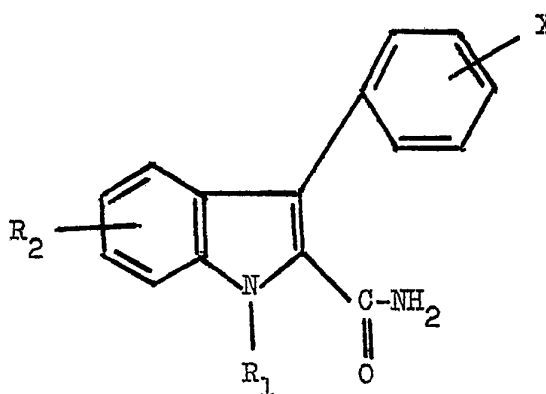
de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



(XIII)

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y X' es un átomo de halógeno, hacer reaccionar el derivado de haluro de ácido indol-2-carboxílico resultante con amoníaco y además, para obtener un derivado de amida de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

5

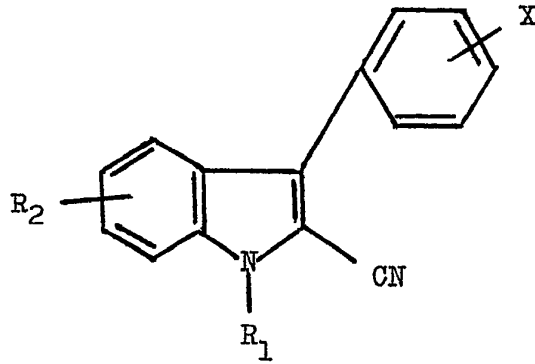


(XVIII)

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, calentar el derivado de amida de ácido indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (XVIII), para obtener un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula

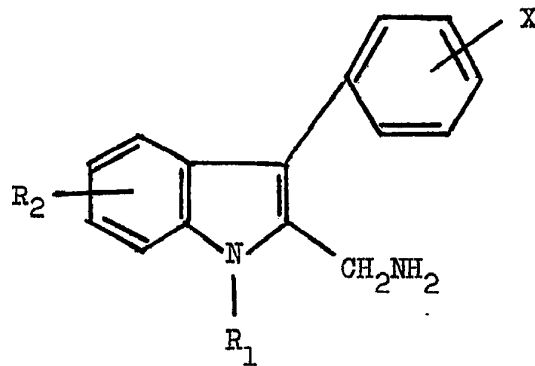
10

16.10.68.



(XIX)

5 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol-2-carbonitrilo resultante de fórmula (XIX) para obtener un derivado de 2-aminometil indol, representado por la fórmula

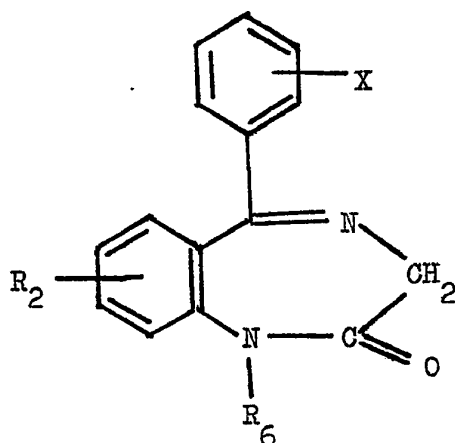


(II)

10 en la que R_1 , R_2 y X, tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente y hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante de fórmula (II) o sal del mismo con un agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I).

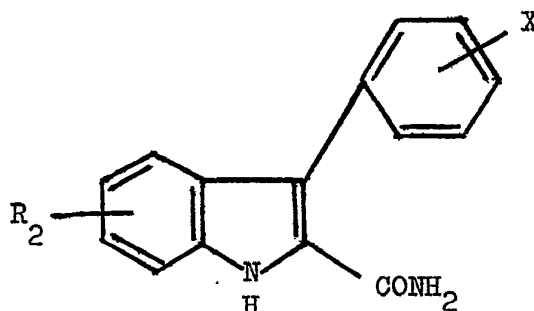
7.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula

16.10.68.



(I')

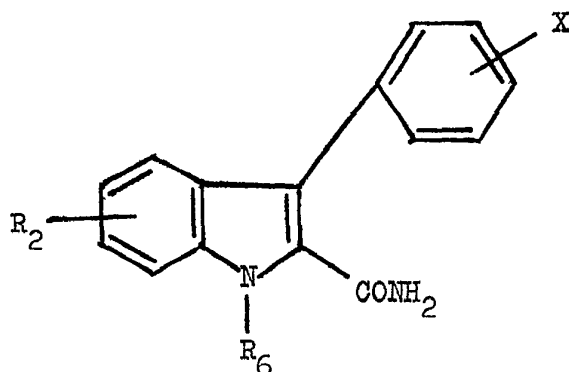
5 en la que R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R_6 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar una sal de metal alcalino de derivado de indol representado por la fórmula



(XIV)

en la que R_2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, con un agente de alcoholación o un agente de cicloalcoholmetilación, para obtener un derivado de indol representado por la fórmula

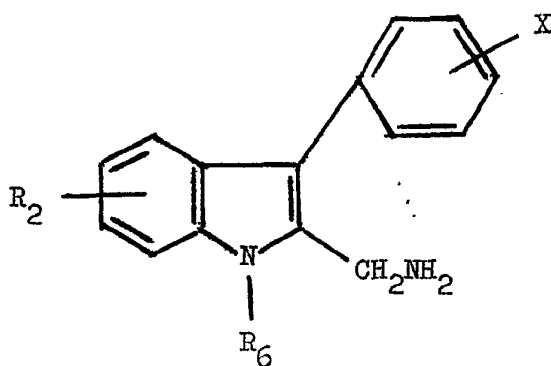
16.10.68.



(XV)

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol resultante, de fórmula (XV), para obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

5



(XVII)

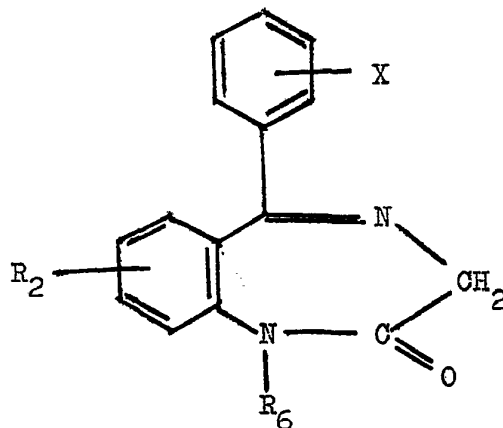
en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante, de fórmula (XVII), o sal del mismo con un agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I).

10

12 para preparar derivados de benzodiazepina" representados
16.10.68.

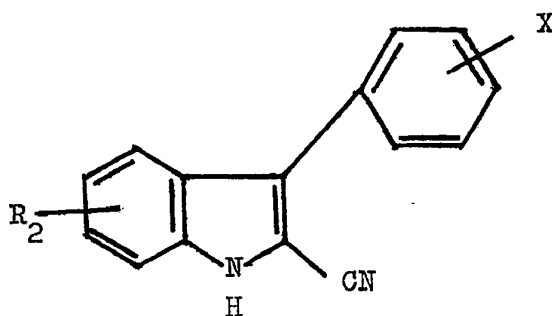


por la fórmula



(I')

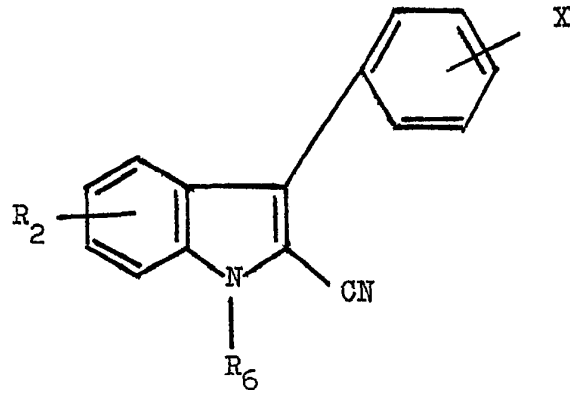
5 en la que R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R_6 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono y X es un átomo de halógeno, que comprende alcoholar un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula



(XX)

10 en la que R_2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, para obtener un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula

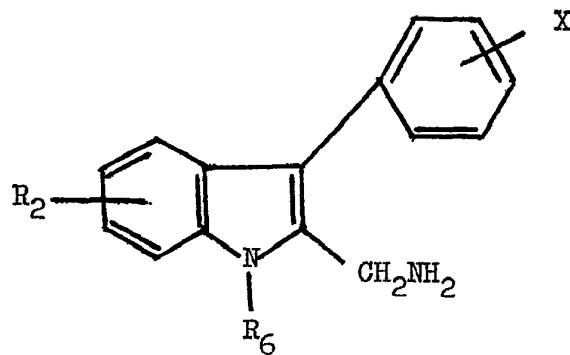
16.10.68.



(XXI)

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol-2-carbonitrilo resultante, de fórmula (XXI) para obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

5



(XVII)

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante de fórmula (XVII), o sal del mismo, con un agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I').

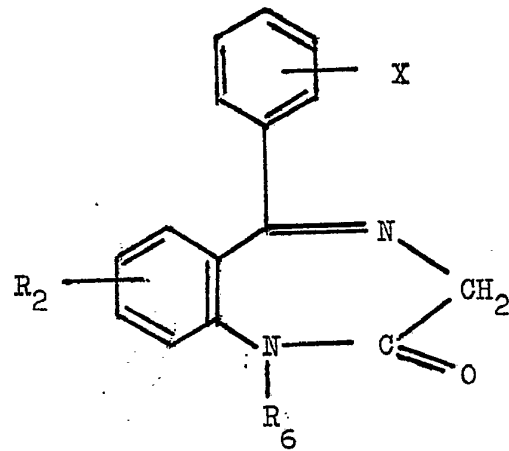
10

9.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento de preparación de derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula

14

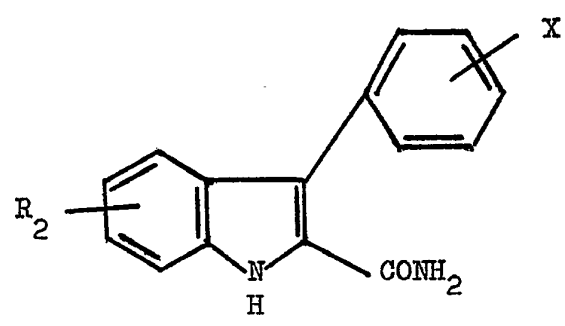
16.10.68.

26



(I')

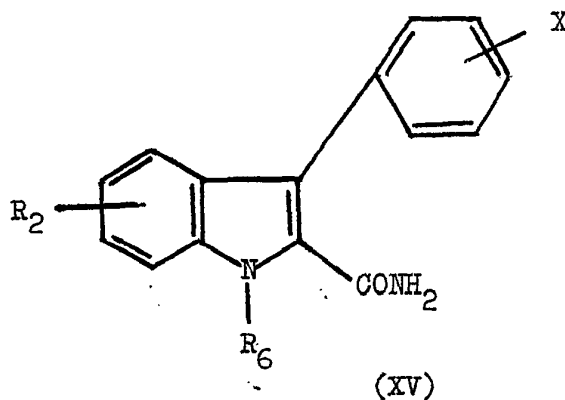
5 en la que R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R_6 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono y X es un átomo de halógeno que comprende hacer reaccionar una sal de metal alcalino del derivado de indol representado por la fórmula



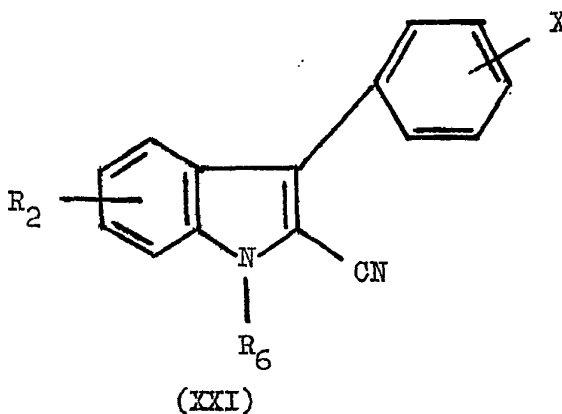
(XIV)

10 en la que R_2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, con un agente de alcoholación o un agente de cicloalcoholmetilación, para obtener un derivado de indol representado por la fórmula

16.10.68

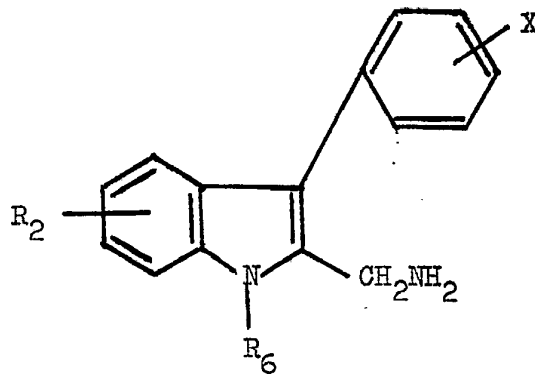


5 en la que R_2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R_6 es un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, calentar el derivado de indol resultante de fórmula (XV), para obtener un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula



10 en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol-2-carbonitrilo resultante de fórmula (XXI) a derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

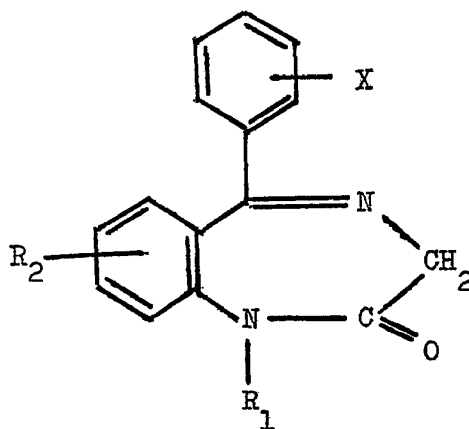
16.10.68.



(XVII)

5 en la que R_2 , R_6 y X , tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante o sal del mismo, con un agente de oxidación, para obtener los derivados de benzodiazepina de fórmula (I').

10.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



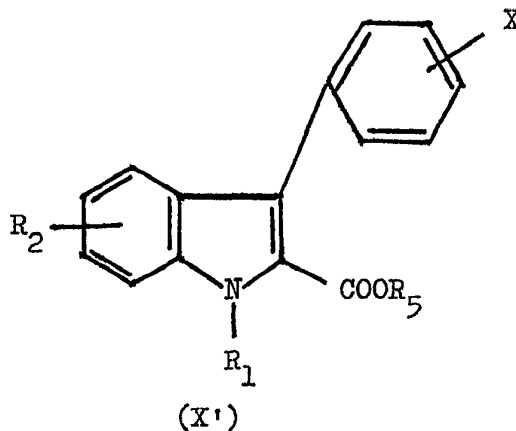
(I)

en la que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono y R_2 es hidrógeno o un halógeno y X

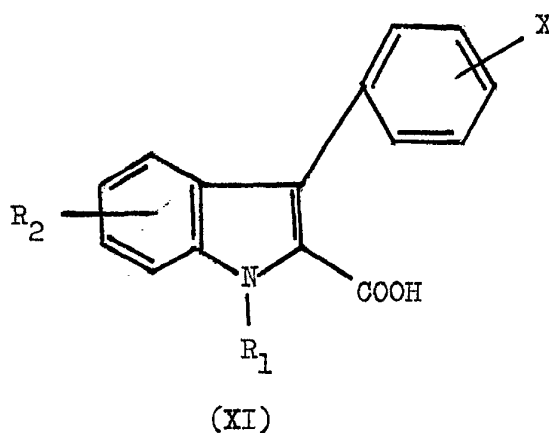
12
16.10.68.



es un halógeno que comprende convertir un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico, representado por la fórmula



5 en la que R_1 , R_2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R_5 es un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo, en un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



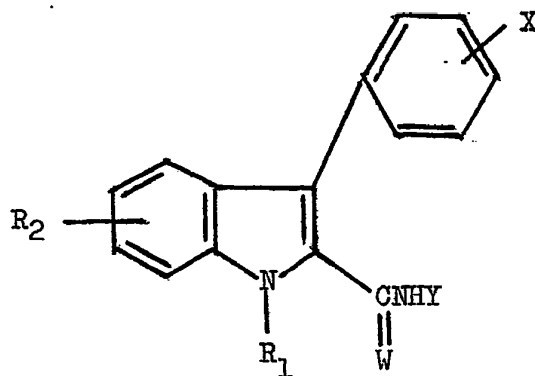
10 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (XI) o derivado reactivo del mismo, con amoníaco o hidroxilamina y, además, si es necesario, hacer reac-

13

16.10.68.



cionar los compuestos resultantes con pentasulfuro de fósforo para obtener un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

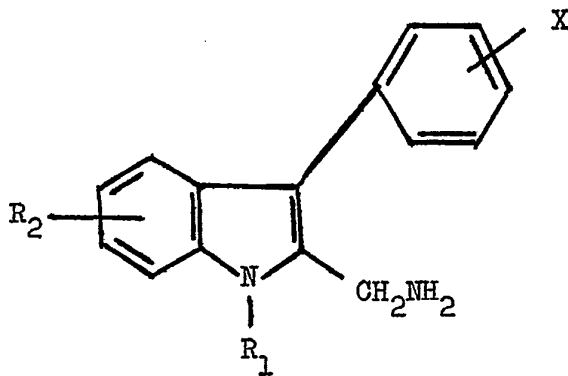


(XVI)

5

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, W es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un átomo de hidrógeno o hidróxilo, reducir el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (XVI), para obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

10



(II)

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a con-

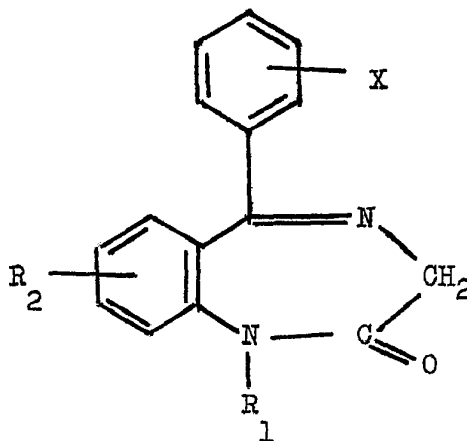
12
16.10.68.



tinuación, hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante de fórmula (II), o sal del mismo, con un agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I).

5

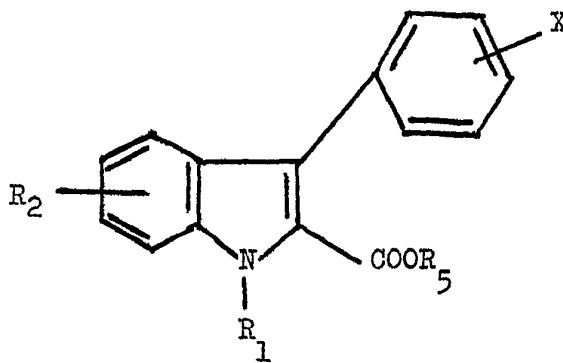
11.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I)

10

en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y X es un átomo de halógeno, que comprende convertir un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



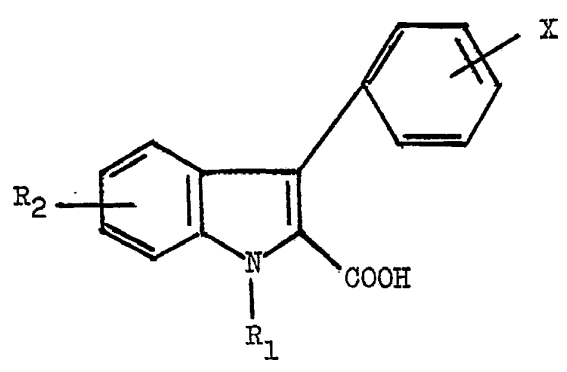
(X')

16.10.68.



en la que R_1 , R_2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R_5 es un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o grupo bencilo, en derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

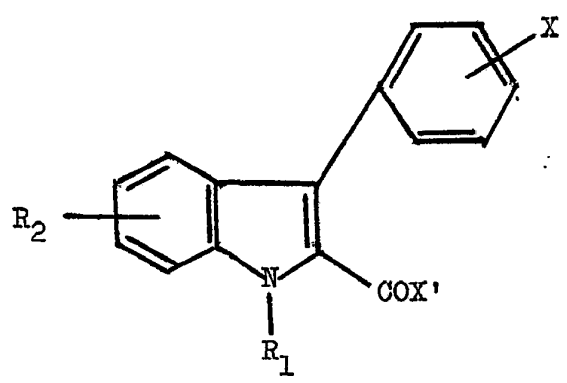
5



(XI)

en la que R_1 , R_2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante de fórmula (XI) con un agente de halogenación, para obtener un haluro indol-2-carboxílico representado por la fórmula

10



(XIII)

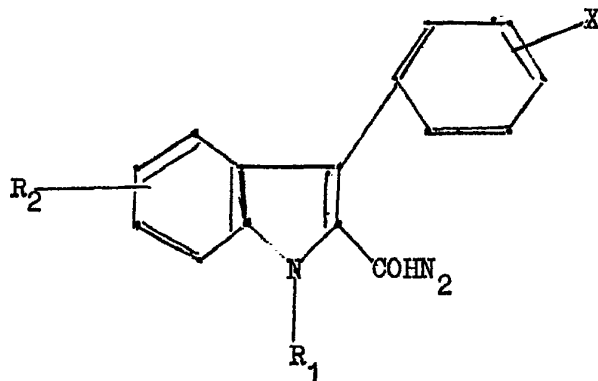
en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y X' es un átomo de halógeno, hacer reaccionar el haluro indol carbo-

13
16.10.68.



xilico resultante con amoníaco, para obtener un derivauo
de amida de ácido indol-2-carboxílico representado por la
fórmula

5

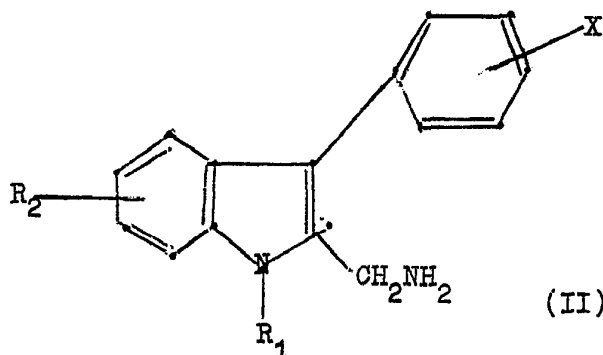


10

(XVIII)

en la que R₁, R₂ y X tienen, respectivamente, los mismos -
significados que se han definido anteriormente, reducir -
la indol-2-carboxamida resultante, de fórmula (XVIII) para
obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por
la fórmula

15



20

(II)

en la que R₁, R₂ y X tienen, respectivamente, los mismos
significados que se han definido anteriormente, y, a con-
tinuación hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil in-
dol resultante de fórmula (II), o sal del mismo, con un -
agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodia-
zepina de fórmula (I).

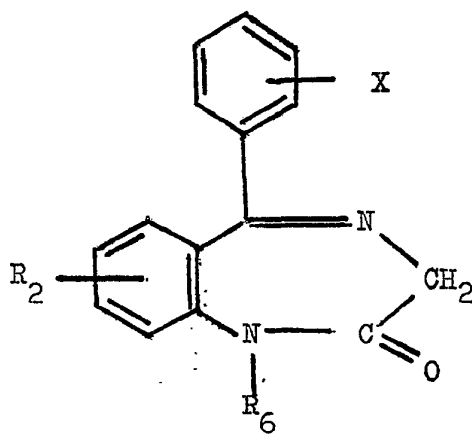
25

30

12.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento

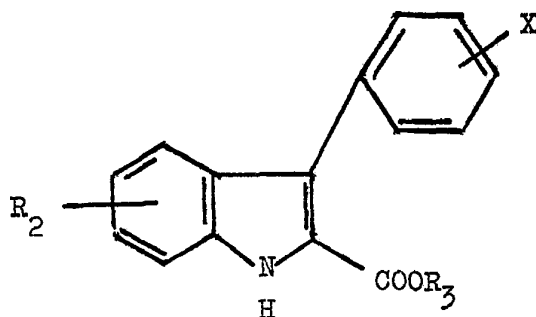


para producir derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I')

5 en la que R_2 es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno y R_6 es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

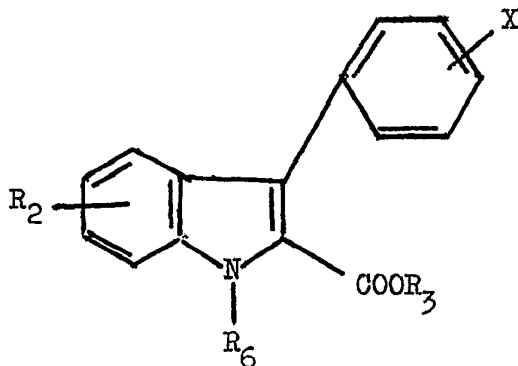


(VI')

10 en la que R_2 tiene los mismos significados que se han definido anteriormente, y R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo, en presencia de un agente de condensación
13 alcalino, si es necesario, o sal de metal alcalino del mis
16.10.68.

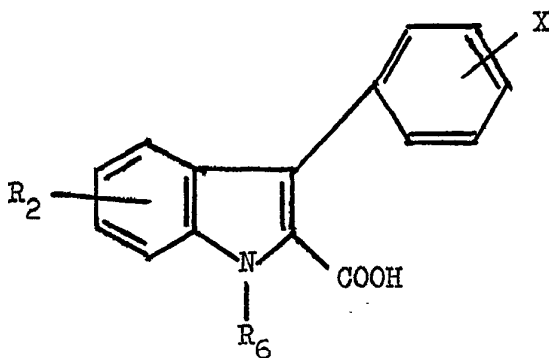


mo, con un agente de alcoholación, para obtener un deriva-
do de ácido N-alcohol indol-2-carboxílico, representado
por la fórmula



(X)

5 en la que R_2 , R_3 y R_6 y X tienen, respectivamente, los mis-
mos significados que se han definido anteriormente, y,
además, si es necesario, convertir el derivado de ácido
N-alcohol-indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (X),
en un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado
por la fórmula

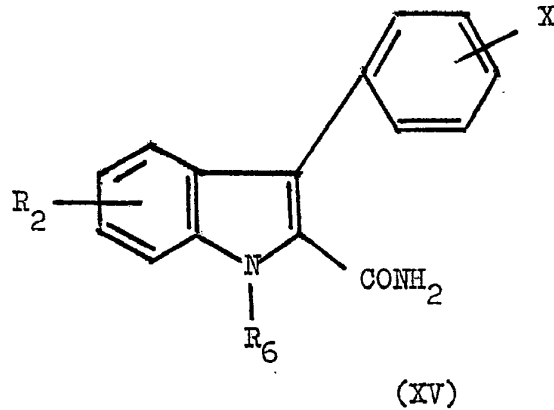


(XI')

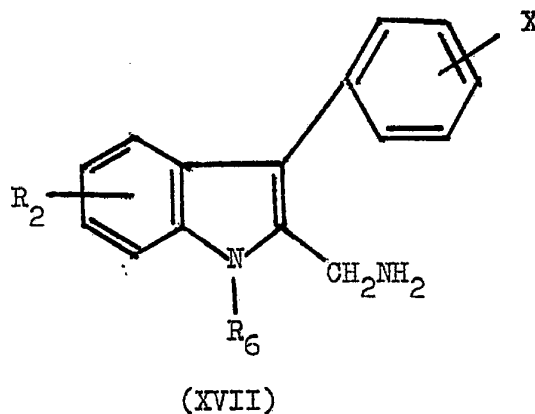
10 en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos
significados que se han definido anteriormente, hacer reac-
14 cionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante,
de fórmula (XI'), o derivado reactivo del mismo, con amo-
níaco, para obtener un derivado de indol representado por
16.10.68.



la fórmula



5 en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol resultante, de fórmula (XV), a un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

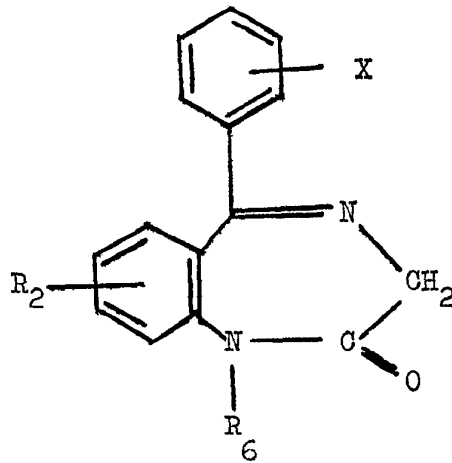


10 en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y después hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante, de fórmula (XVII) o sal del mismo, con un agente de oxidación para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I').

15 16.10.68. 13.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados

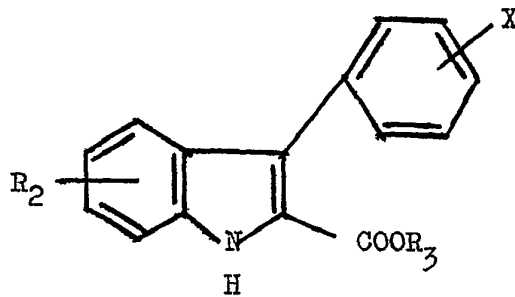


por la fórmula



(I')

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



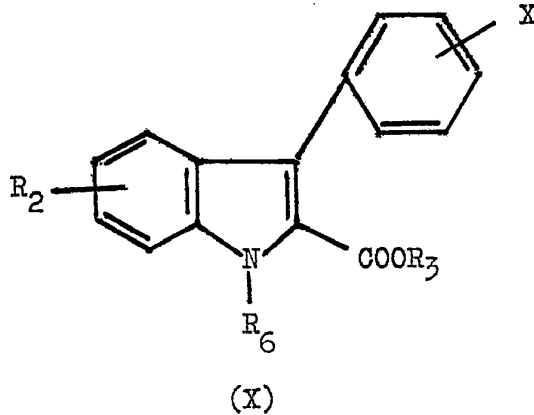
(VI')

en la que R_2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo, con un agente de alcoholación para obtener un derivado de ácido N-alcohol indol-2-carboxílico representado por

12
16.10.68.

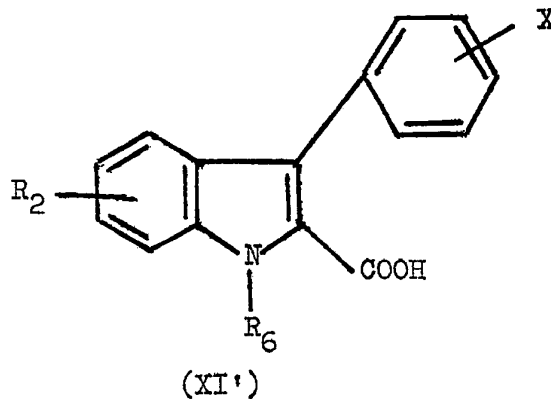


la fórmula



5

en la que R_2 , R_3 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente y, además, si es necesario, convertir el derivado de ácido N-alcohil indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (X); en un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

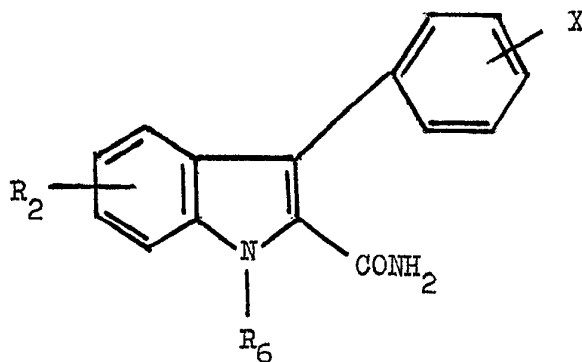


10

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante de fórmula (XI'), o derivado reactivo del mismo, con amoníaco para obtener un derivado de indol representado por la fórmula

13

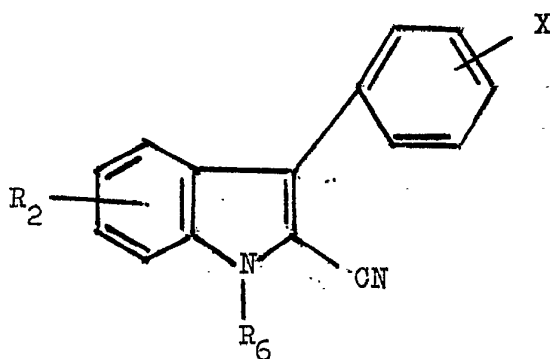
16.10.68.



(XV)

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, deshidratar el derivado de indol resultante, de fórmula (XV), para obtener un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula

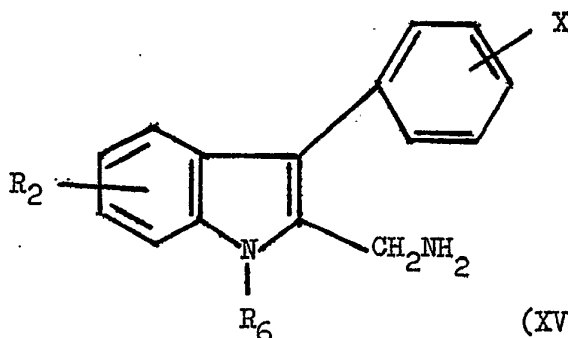
5



(XXI)

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, reducir el derivado de indol-2-carbonitrilo resultante, de fórmula (XXI) para obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

10



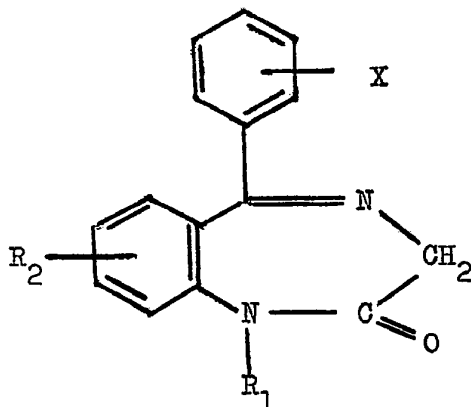
(XVII)

16.10.68.



5 en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante, de fórmula (XVII), o sal del mismo, con un agente de oxidación para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I').

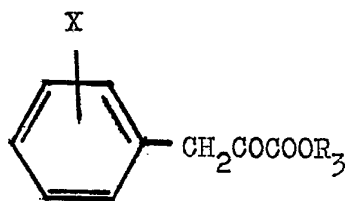
14.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I)

10 en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y X es un átomo de halógeno que comprende hacer reaccionar un derivado de ácido fenilpirúvico representado por la fórmula

15

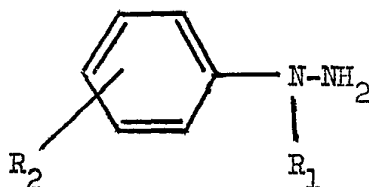


(III)

16.10.68.

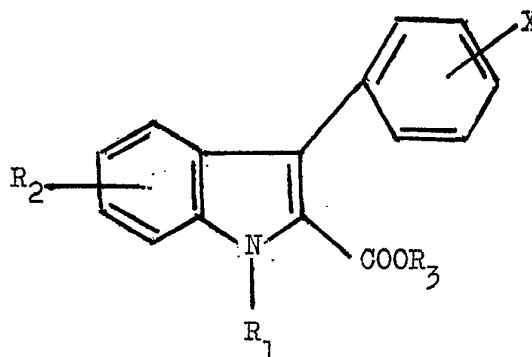


en la que R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, y X es un átomo de halógeno, con un derivado de fenilhidrazina representado por la fórmula



(IV)

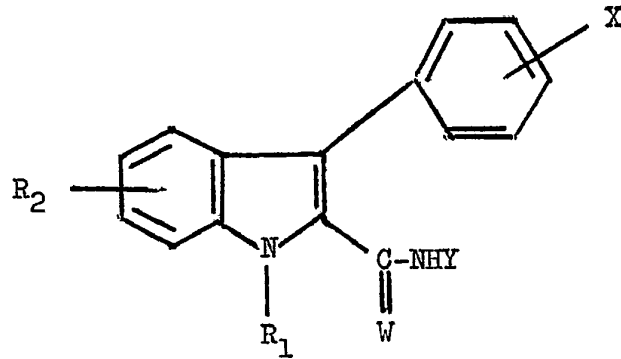
5 en la que R_1 y R_2 tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, para obtener un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



(VI)

10 en la que R_1 , R_2 , R_3 y X, tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, ha
cer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico re
sultante, de fórmula (VI), o derivado reactivo del mismo,
con amoníaco o hidroxilamina y además, si se desea, hacer
reaccionar un producto de la reacción con pentasulfuro de
15 fósforo para obtener un derivado de ácido indol-2-carboxí-
lico representado por la fórmula

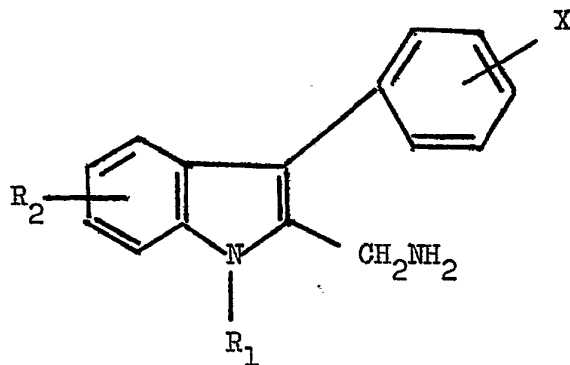
16.10.68.



(XVI)

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, W es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un átomo de hidrógeno o grupo hidróxilo, reducir el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante de fórmula (XVI), para obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

5



(II)

en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, a continuación, hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante, de fórmula (II), o sal del mismo, con un agente de oxidación para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I).

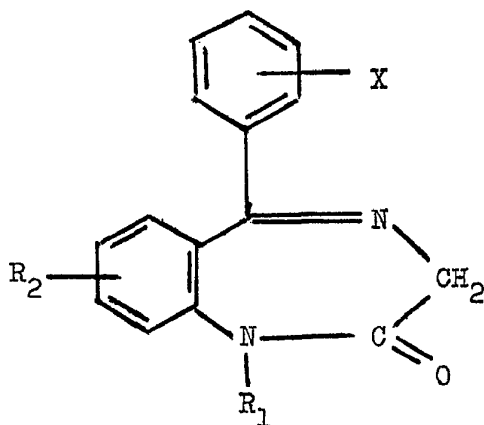
10

14
16.10.68.

15.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento



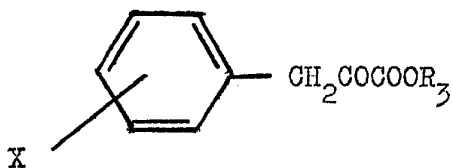
para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I)

5

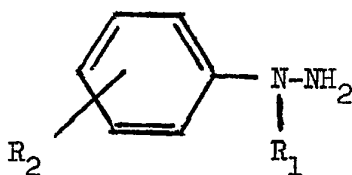
en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalco- hilmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un derivado de ácido fenilpirúvico, representado por la fórmula



(III)

10

en la que R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o grupo bencilo y X es un átomo de halógeno con un derivado de fenil hidrazina representado por la fórmula

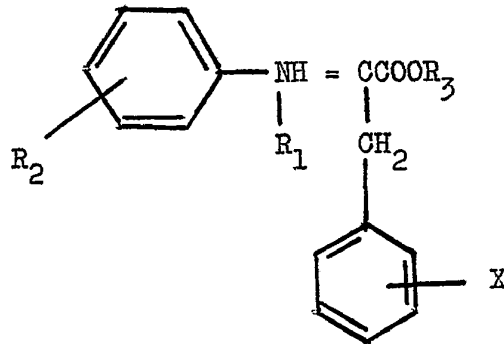


(IV)

16.10.68.

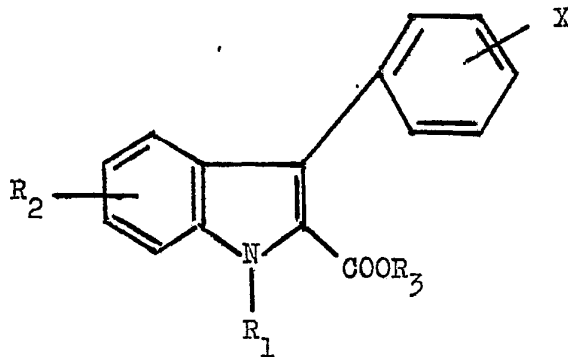


en la que R_1 , y R_2 tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, para obtener un derivado de fenil hidrazona representado por la fórmula



(V)

5 en la que R_1 , R_2 , R_3 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, tratar el derivado de fenilhidrazona resultante, de fórmula (V), en presencia de un ácido para obtener un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



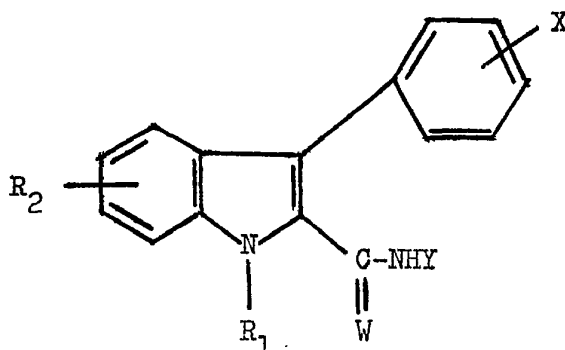
(VI)

10 en la que R_1 , R_2 , R_3 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante de fórmula (VI), o derivados reactivos del mismo,

16.10.68.

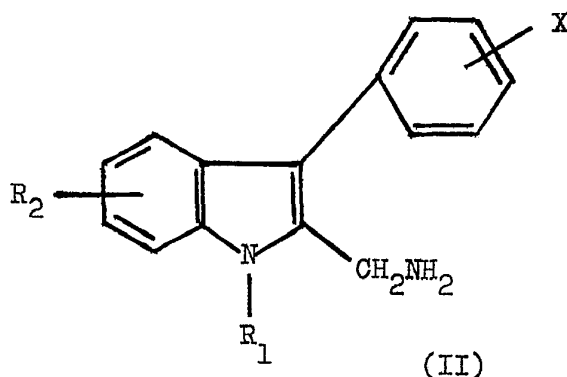


con amoníaco o hidroxilamina y, además, si es necesario, hacer reaccionar un producto de la reacción con pentasulfuro de fósforo para obtener un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



(XVI)

5 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, W es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, reducir el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante de fórmula (XVI), para
10 obtener un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula



(II)

14
16.10.68.

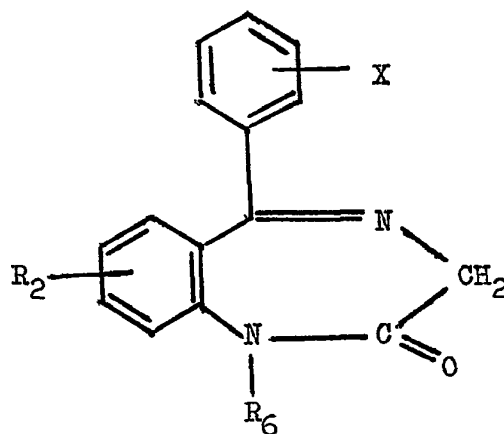
en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y a continuación, hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil in-



dol resultante de fórmula (II), o sal del mismo, con un agente de oxidación para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I).

5

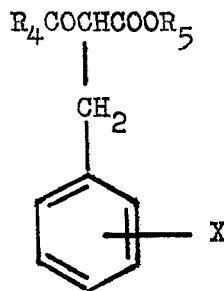
16.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



(I')

10

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



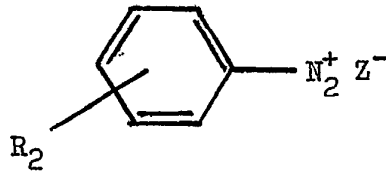
(VII)

16.10.68.



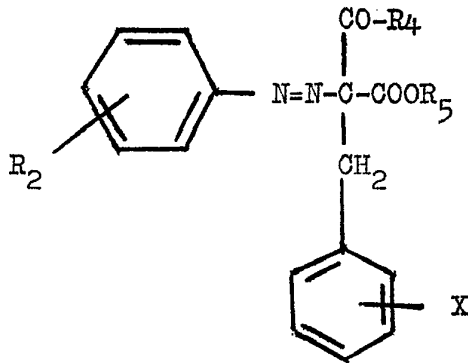
en la que R_4 es un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_5 es un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o grupo bencilo, y X es un átomo de halógeno, con sal de benceno diazonio representada por la fórmula

5



(VIII)

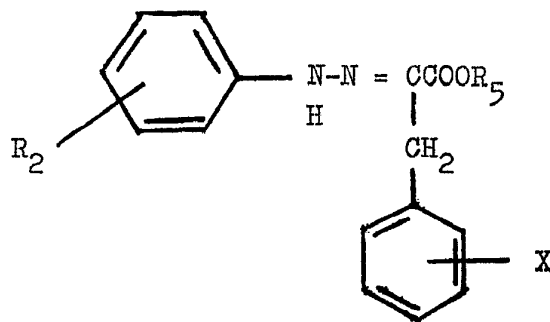
en la que R_2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y Z es un átomo de halógeno, para obtener un derivado azo representado por la fórmula



(XXII)

en la que R_2 , R_4 , R_5 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y/o un derivado de fenilhidrazona (V') de fórmula

10

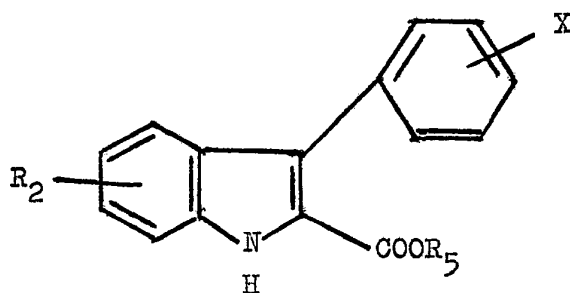


(V')

16.10.68.

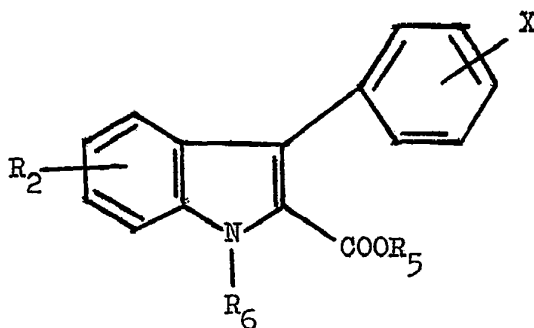


5 en la que R_2 , R_5 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y, además, si es necesario, convertir el derivado de azo resultante (XXII) en un derivado de fenilhidrazona (V'), tratar el derivado de fenilhidrazona resultante, de fórmula (V'), o el derivado de azo, de fórmula (XXII), en presencia de un ácido para obtener un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



(IX)

10 en la que R_2 , R_5 y X tienen, respectivamente los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (IX), con un agente de alcoholación para obtener un derivado de éster de ácido N-alcohol indol-2-carboxílico representado por la fórmula



(X'')

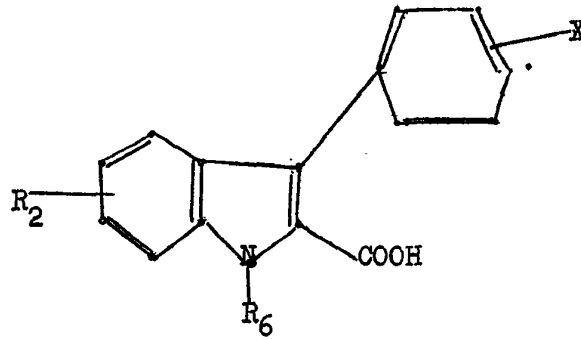
15
16.10.68.

en la que R_2 , R_5 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mis-



mos significados que se han definido anteriormente, convertir el derivado de ácido N-alcohol indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (X''), en un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

5



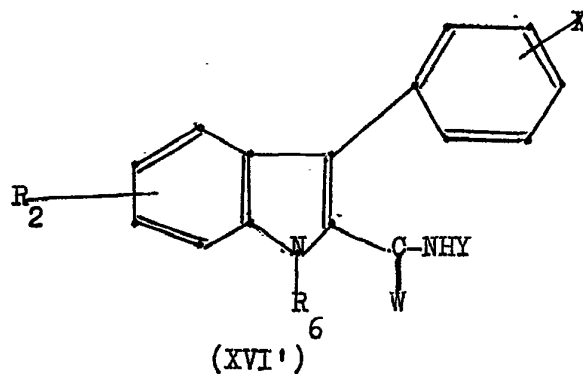
10

(XI')

en la que R_2 y R_6 tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (XI'), o derivado reactivo del mismo, con amoníaco o hidroxilamina y además, si es necesario, hacer reaccionar el compuesto resultante con pentasulfuro de fósforo para obtener un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

15

20



25

(XVI')

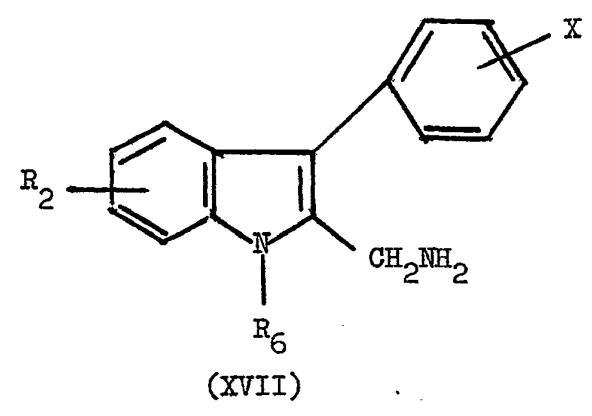
30

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos



significados que se han definido anteriormente, W es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, reducir el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante a un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula

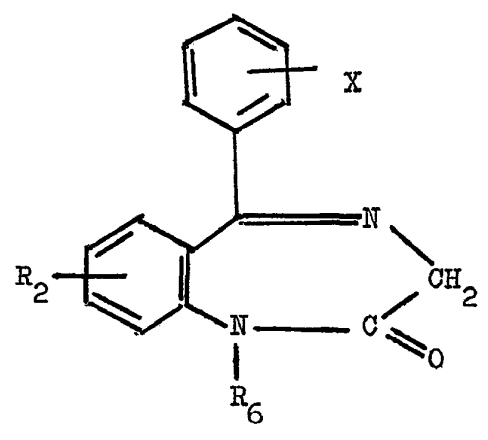
5



en la que R₂, R₆ y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y después hacer reaccionar el derivado de 2-aminometil indol resultante, de fórmula (VII), o sal del mismo con un agente de oxidación para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I').

10

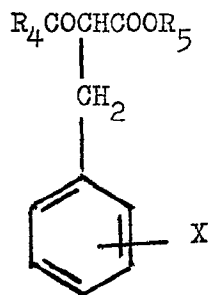
17.- Mejoras introducidas en "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina" representados por la fórmula



16.10.68.

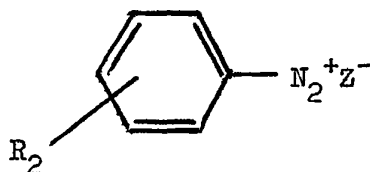


en la que R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R_6 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono y X es un átomo de halógeno que comprende hacer reaccionar un derivado de éster de ácido beta-ceto representado por la fórmula



(VII)

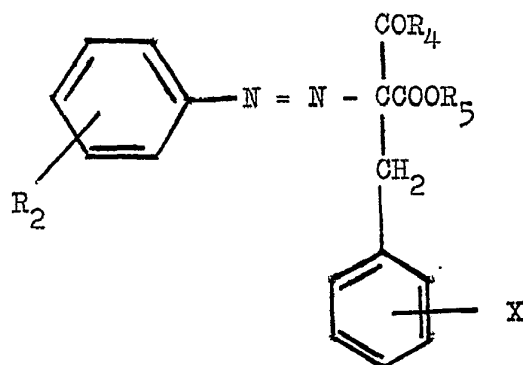
en la que R_4 , es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_5 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo, y X es un halógeno, con una sal de benceno diazonio representada por la fórmula



(VIII)

en la que R_2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y Z es un átomo de halógeno, para obtener un derivado de azo representado por la fórmula

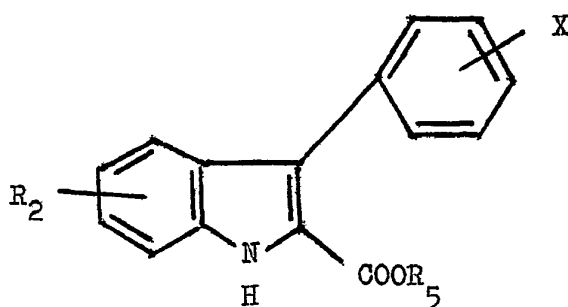
16.10.68.



(XXII)

en la que R_2 , R_4 , R_5 y X , tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, tratar el derivado de azo resultante, de fórmula (XXII) en presencia de un ácido, para obtener el derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico, representado por la fórmula

5



(IX)

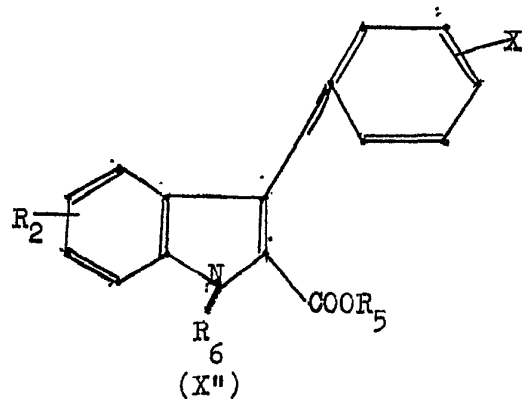
en la que R_2 , R_5 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico, de fórmula (IX), con un agente de alcoholación, para obtener un derivado de éster de ácido N-alcohol indol-2-carboxílico, representado por la fórmula

10

16.10.68.



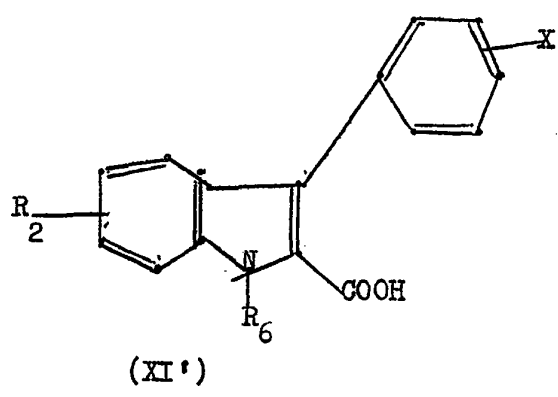
5



10

en la que R_2 , R_5 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, convertir el derivado de ácido N-alcohol indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (X''), en un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

15



20

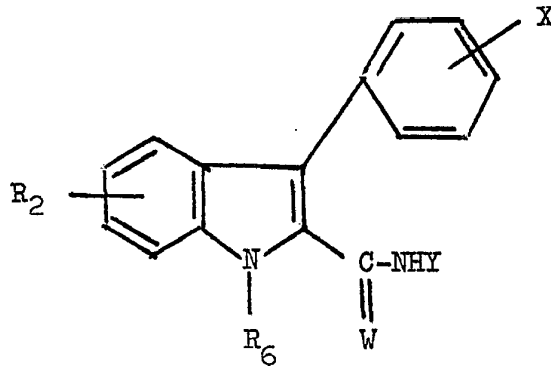
25

en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante, de fórmula (XI') o derivado reactivo del mismo, con amoníaco o hidroxilamina, y además, si es necesario, hacer reaccionar los compuestos resultantes con pentasulfuro

30

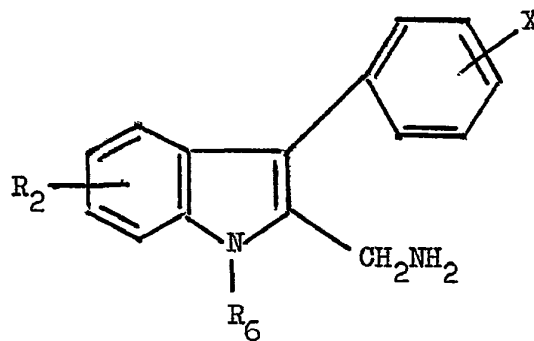


de fósforo, para obtener un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



(XVI')

5 en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, W es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, reducir el derivado de ácido indol-2-carboxílico resultante, para obtener un derivado de 2-aminometil-indol, representado por la fórmula



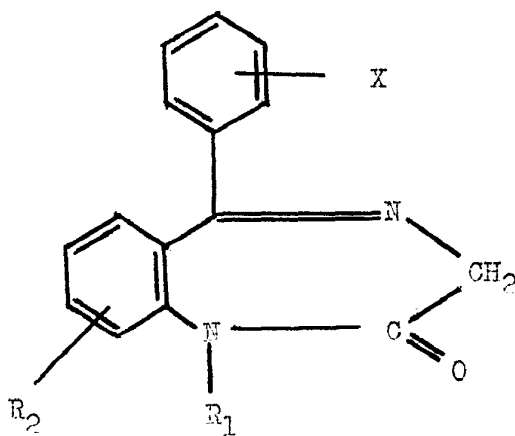
(XVII)

10 en la que R_2 , R_6 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, y hacer
 12 reaccionar a continuación el derivado de 2-aminometil indol resultante, de fórmula (XVII) o sal del mismo, con un
 16.10.68.



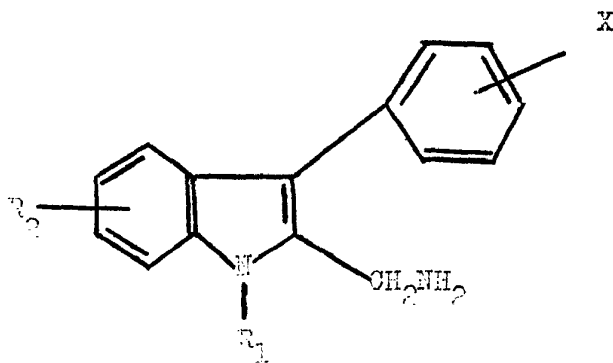
agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I').

18.- Mejoras introducidas en un procedimiento para preparar sales de derivados de benzodiazepina obtenidos por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 17 y representados por la fórmula



(I)

en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalco₂hilmético que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-aminometil indol representado por la fórmula



(II)

22.12.69.

POOR
QUALITY



5 en la que R_1 , R_2 y X tienen, respectivamente, los mismos significados que se han definido anteriormente, o sal del mismo, con un agente de oxidación, para obtener el derivado de benzodiazepina de fórmula (I), y hacer reaccionar el derivado de benzodiazepina de fórmula (I) con un ácido, para obtener la sal del mismo.

10 19.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 353.711", solicitada el 9 de Mayo de 1.968, por: "Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina".

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

Esta Memoria consta de ciento veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

2 ENE. 1970

P. A.

Alberto de Lizasoain
Por leer.