

11 5 ENE. 1969



360933

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

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

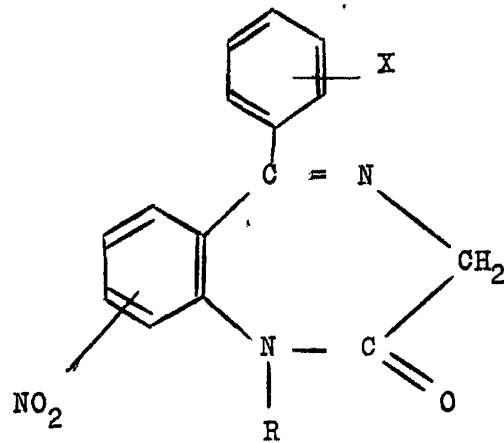
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE BENZO  
DIAZEPINA" (Clase Internacional Co7d A61k)



Extracto de la descripción. Derivados de benzodiazepina, que han sido bien conocidos como excelentes agentes tranquilizadores y que tienen la fórmula:

5

10

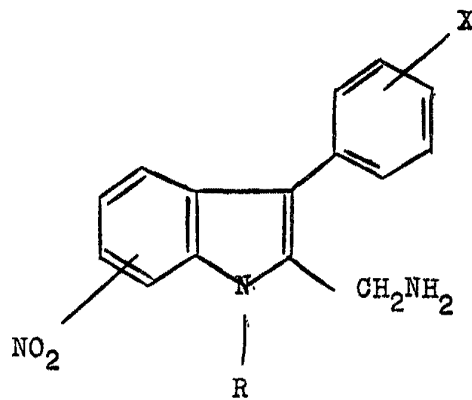


15

en que R significa un grupo metilo, etilo o similares; y X significa un átomo de hidrógeno, de cloro o similar, -- se obtienen haciendo reaccionar con un agente oxidante, -- tal como ácido crómico o similares, un nuevo derivado de 2-aminometilindol de la fórmula:

20

25



30

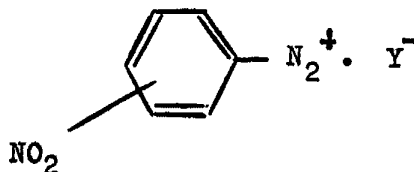


M 5 E

en que R y X tienen los mismos significados que se men--  
cionan anteriormente, o sus sales.

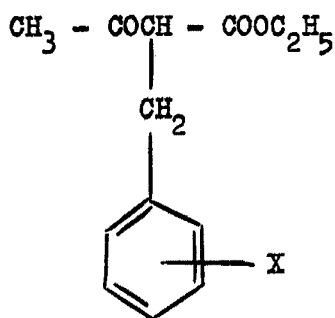
El derivado de 2-aminometilindol de partida se  
prepara haciendo reacción un derivado de nitrobeneno-dia  
5 zonio de la fórmula:

10



en que Y significa un átomo de halógeno, con un éster de  
beta-ceto-ácido de la fórmula

15



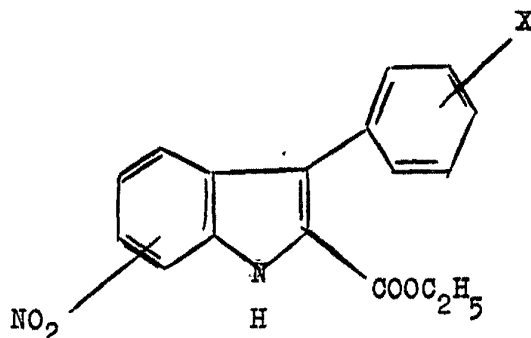
20

en que X tiene los mismos significados que se mencionaron  
anteriormente, para formar un derivado de éster de ácido  
25 indol-2-carboxílico de la fórmula:

30



5



10

15

en que X tiene los mismos significados que se mencionaron anteriormente, someter a dicho derivado a N-alcohilación, hidrólisis y amidación, para formar una correspondiente amida de ácido, deshidratar dicha amida de ácido para formar un correspondiente carbonitrilo, y reducir a continuación dicho carbonitrilo

Fundamento del invento.

Campo del invento:

20

Este invento se refiere a un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina. Más particularmente, el invento concierne a un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina que tienen prominentes efectos tranquilizantes, relajantes de los músculos, espasmolíticos e hipnóticos, y que están representados por la fórmula:

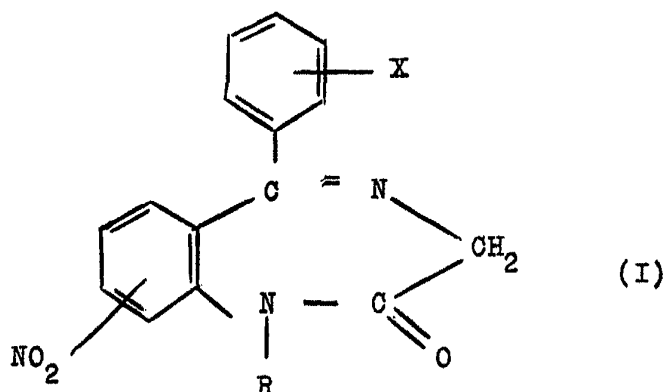
25

30



5

10



15

en que R significa un grupo alcoholo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

20

25

30

Técnica anterior.-- Los derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I) muestran potentes acciones tranquilizantes, relajantes de los músculos, espasmolíticas e hipnóticas (véase L.H. Sternbach y -- otros: J. Med. Chem. 6, 261). En calidad de métodos para preparar dichos derivados de benzodiazepina, se han conocido varios procedimientos. Por ejemplo, se obtiene un derivado de benzodiazepina con malos rendimientos haciendo reaccionar un derivado de 2-aminobenzofenona con clorhidrato de glicina o glicinato de etilo (véase patente -- alemana número 1.145.629) y alcoholando a continuación -- (véase L.H. Sternbach y otros; J. Med. Chem., 6, 261). Se prepara también un derivado de benzodiazepina tratando un derivado de bromoacetamida-benzofenona con amoníaco y cerrando ciclo (véase patente alemana número 1.136.709)

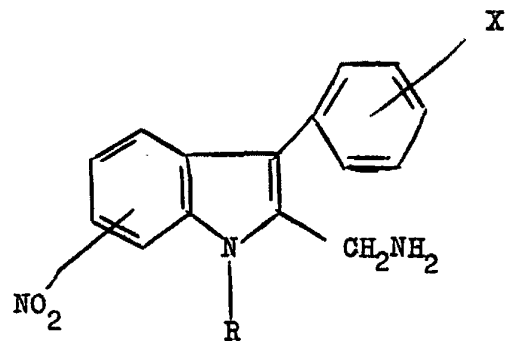


del resultante derivado de aminoacetamida y alcoholando a continuación ( véase L. H. Sternbach y otros; J. Med. Chem. 6, 261; patente alemana número 1.136.709).

5

Descripción del invento. Contrariamente a estos procedimientos, con asombro, se ha encontrado que un derivado de benzodiazepina que tiene la fórmula (I) puede ser preparado fácil y económicamente con altos rendimientos y con alta pureza, haciendo reacción un derivado de 2-amino-metil-indol que tiene la fórmula:

10



(II)

15

20

en que R y X tienen los mismos significados que se definen anteriormente, o sus sales, con un agente oxidante apropiado. Dicho procedimiento para convertir un compuesto de anillo de 5 miembros en un compuesto de anillo de 7 miembros por una reacción de expansión de anillo no ha sido descrito hasta ahora ni sugerido en la bibliografía. Por lo tanto, el nuevo procedimiento del presente invento no es evidente a partir de métodos conocidos, y además es un procedimiento muy útil e inesperado.

25

30

Un nuevo derivado de partida de 2-aminometilindol



dol se prepara con facilidad reduciendo un derivado de indol-2-carboxamida o un derivado de indol-2-carbonitrilo. El nuevo derivado de indol-2-carbonitrilo se prepara por deshidratación del derivado de indol-2-carboxamida. El derivado de indol-2-carboxamida es también un nuevo compuesto, que es preparado por la amidación de derivados de ácido indol-2-carboxílico con buenos rendimientos. Además, se obtiene el derivado de ácido indol-2-carboxílico, por ejemplo, por cierre de ciclo de un compuesto de benceno diazonio con un derivado de éster de un alfa-bencil-beta-cetoácido.

Todos estos procedimientos transcurren de forma fácil y dan los productos buscados con altos rendimientos, de manera que estos procedimientos son muy útiles en la práctica.

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

Otro objeto del presente invento es proporcionar un nuevo derivado de indol y el nuevo derivado de fenilhidrazona, y el procedimiento para prepararlo.

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

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

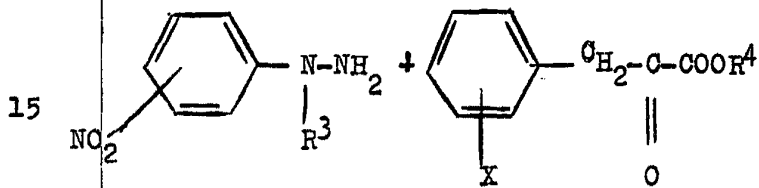
El derivado de 2-aminometilindol de la fórmula



(II) que se utiliza en el presente invento, es un nuevo compuesto y es sintetizado a partir de un compuesto conocido.

Un esquema de síntesis para producir los derivados de benzodiazepina de acuerdo con el presente invento está mostrado a continuación, pero se ha de sobreentender que el esquema de síntesis es un mero ejemplo y que el presente procedimiento no está limitado solamente a dicho curso de la síntesis:

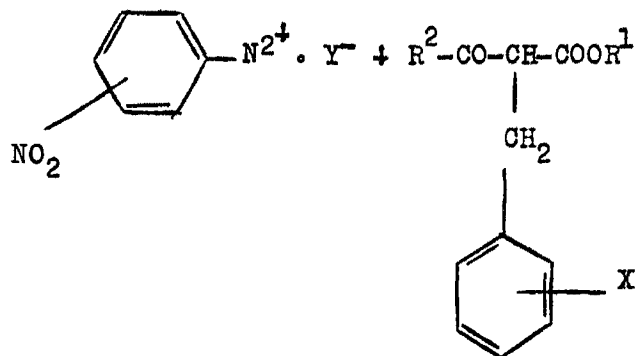
10



derivado de nitro  
fenilhidrazina  
(III)

derivado de ácido  
fenilpirúvico  
(IV)

20



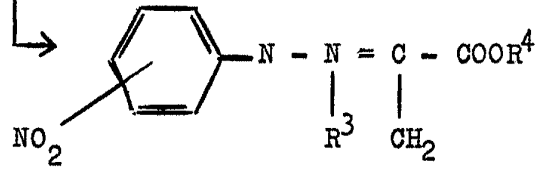
compuesto de ni-  
trobenzeno dia-  
zonio  
(V)

derivado de éster  
de beta-ceto-ácido  
(VI)

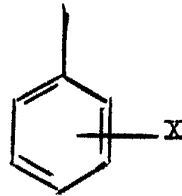
30



5



10

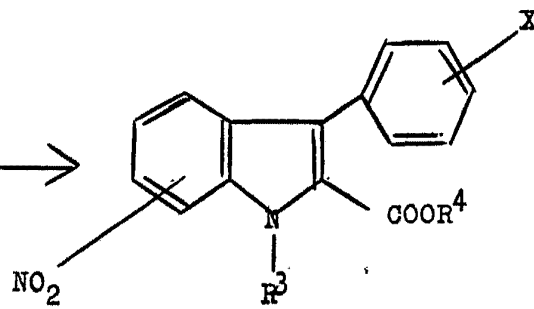


derivado de fenilhidrazona  
(VII)

15



20



derivado de ácido indol-2-carboxílico  
(VIII)

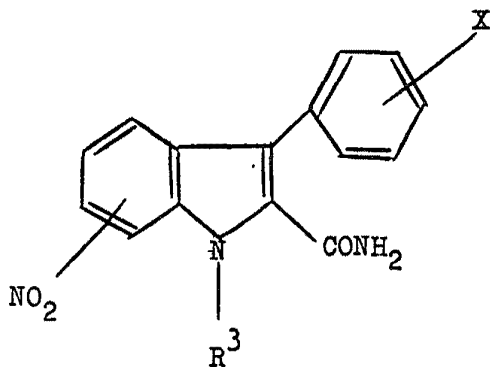
25



30



5

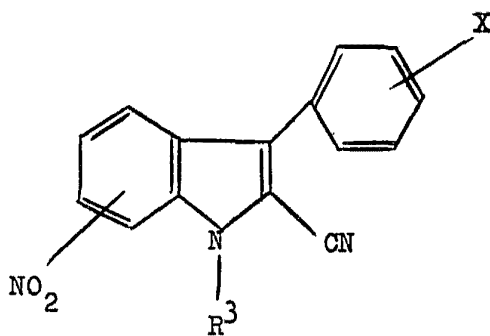


10

derivado de indol-2-carboxamida  
(IX)



15

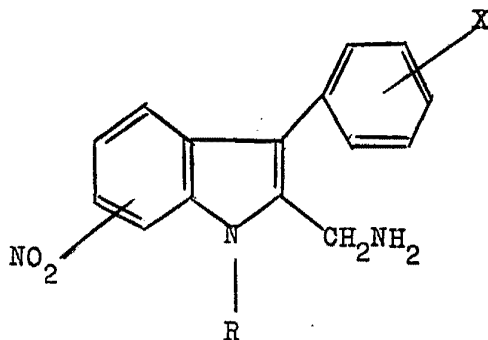


20

derivado de indol-2-carbonitrilo  
(X)



25



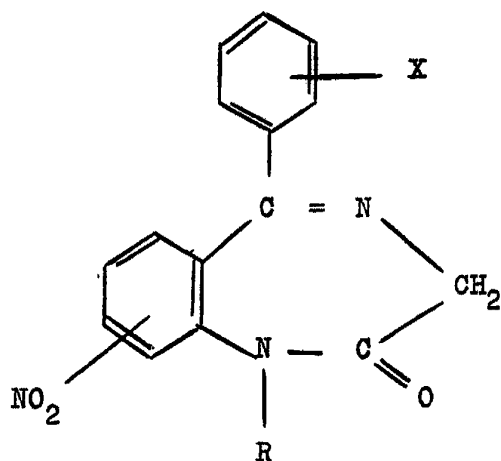
30

derivado de 2-aminometil indol  
(II)



5

10



15

derivado de benzodiazepina  
(I)

20

En las ecuaciones anteriores, R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan individualmente grupos alcohilo iguales o diferentes que tienen 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>3</sup> significa un átomo de hidrógeno o el mismo grupo alcohilo que en el caso de R; R<sup>4</sup> significa un átomo de hidrógeno o el mismo grupo alcohilo que en el caso de R<sup>1</sup>; X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno; e Y significa un átomo de halógeno.

25

El presente procedimiento será ilustrado a continuación con detalle, en el orden de los procedimientos de síntesis antes mencionados.

30

I. Preparación de derivado de fenilhidrazona -



(VII).

En el presente invento, el derivado de fenilhidrazona (VII) es preparado haciendo reaccionar el derivado de fenilhidrazina (III) o una sal del mismo, con el derivado de ácido fenil-pirúvico (IV).

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte tal como alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol y similares; ácidos orgánicos, tales como ácido acético y ácido fórmico. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero está normalmente dentro del margen entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado. Una sal ácido de nitrofenilhidrazina incluye una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato o sulfato. La nitrofenilhidrazina (III) o una sal de la misma es utilizada en una cantidad equimolar o mayor del derivado de ácido fenil-pirúvico.

Ejemplos de los derivados de los derivados de fenilhidrazona (VII) obtenidos por el procedimiento del presente invento, incluyen los siguientes compuestos: para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato de metilo, para-nitrofenilhidrazona de fenil-piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de fenil-piruvato de butilo terciario, para-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico, meta-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico, orto-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico, N'-metil-para-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico, para-nitrofenilhidrazona de ácido (orto-clorofenil)-pirúvico, para-nitrofenilhidrazona de ácido (orto-fluorofenil)pirúvico, para-nitrofenilhidrazona de ácido (orto-bromofenil)-pirúvico, --

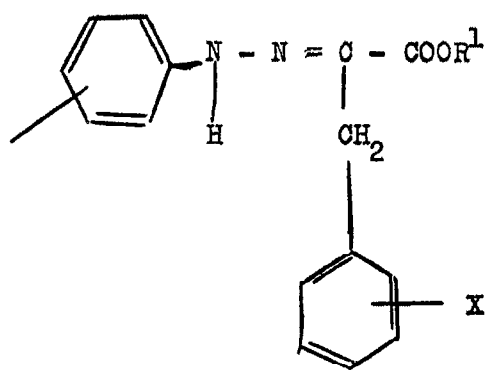


para-nitrofenilhidrazona de ácido (para-clorofenil)pirúvico, para-nitrofenilhidrazona de ácido (meta-clorofenil)pirúvico, para nitrofenilhidrazona de (orto-clorofenil)piruvato de etilo.

5

Además, cuando se hace reaccionar el compuesto de nitrobeneno-diazonio (V) con el derivado de éster de beta-cetoácido (VI), se obtiene el derivado de fenilhidrazona representado por la fórmula

10



(VIIa)

15

en que R<sup>1</sup> y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente.

20

El derivado de fenilhidrazona (VIIa) puede obtenerse haciendo reaccionar el derivado de éster de alfa-bencil-beta-cetoácido (VI) con el compuesto de nitrobenenodiazonio (V) en un disolvente apropiado, por ejemplo -- agua, metanol, etanol o similares, en la presencia de una base, por ejemplo sosa cáustica, potasa cáustica, carbonato de potasio, metilato de sodio, etilato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio o similares. La reacción transcurre de forma fácil.

25

30

A causa de la inestabilidad del compuesto de --



diazonio, la reacción puede realizarse preferiblemente por debajo de 10° C, más preferiblemente por debajo de 5° C.

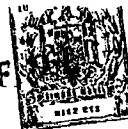
Ejemplos del derivado de fenilhidrazona (VIIa) obtenido por el procedimiento del presente invento, incluyen los siguientes compuestos: para-nitrofenilhidrazona de fenil-piruvato de metilo, para-nitrofenilhidrazona de fenil-piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de fenil-piruvato de butilo terciario, meta-nitrofenilhidrazona de fenil-piruvato de etilo, paranitrofenilhidrazona de (orto-clorofenil) piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de (orto-bromofenil)piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de (orto-fluorofenil)piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de (para-clorofenil)piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de (meta-clorofenil)piruvato de etilo.

Aunque se observan dos isómeros estéreos o espaciales del derivado de fenilhidrazona (VII), ambos isómeros pueden ser utilizados para la siguiente etapa de la reacción:

#### II. Preparación de derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII)

El derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII) se prepara calentando el derivado de fenilhidrazona (VII) con un ácido en un disolvente.

En calidad de disolventes, se pueden emplear alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y butanol terciario, disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético; u otros disolventes orgá-

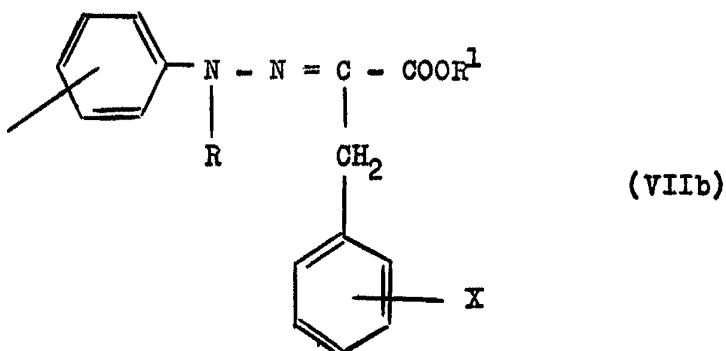


nicos; y son particularmente preferibles para la reacción un ácido orgánico tal como ácido fórmico o ácido acético o un alcohol.

5 En calidad de ácidos, se utilizan, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido polifosfórico, un ácido orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético, u otros reaccionantes ácidos, incluyendo ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro de hierro, 102 cloruro de aluminio y fluoruro de boro. La reacción se realiza generalmente a temperatura elevada.

Si, en el caso anterior, se utiliza un derivado de fenilhidrazona de la fórmula

15



20

25

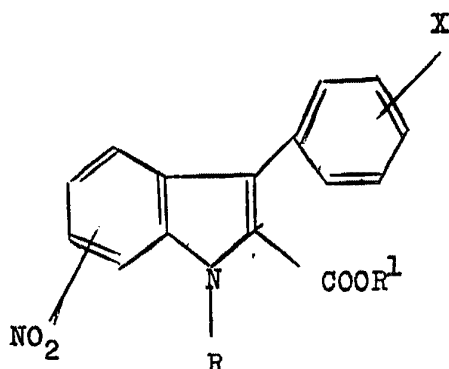
en que R, R<sup>1</sup> y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente, se obtiene un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula:

30



NO 5 FNE

5



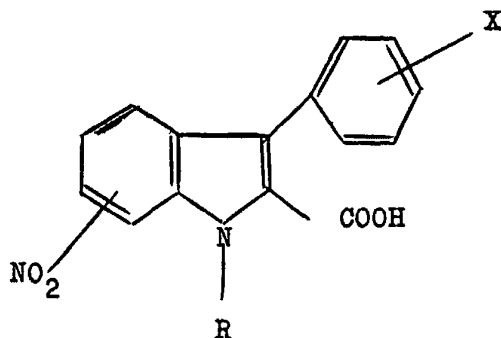
(VIIIa)

10

en que R, R<sup>1</sup> y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente. Además, si se utiliza derivado de fenilhidrazona de la fórmula (VII), en que R<sup>3</sup> = R y R<sup>4</sup> = H (dicho derivado de fenilhidrazona será representado por (VIIc)), se obtiene un derivado de ácido indol-2-carboxílico que tiene la fórmula

15

20



(VIIIb)

25

en que R y X son tal como se menciona anteriormente.

El derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII) puede obtenerse también directamente, haciendo reaccionar la nitrofenilhidrazina (III), o una sal de la misma, con el derivado de ácido fenil-pirúvico.(IV).

30

La reacción puede llevarse a cabo en un disol-



4      vente, por ejemplo en un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol y butanol terciario, en un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno, xileno y similares, en un ácido orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético y similares, o en otro disolvente orgánico inerte, y similares, preferentemente en la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico y similares, un ácido orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético, un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc, cloruro de hierro, cloruro de aluminio, fluoruro de boro y similares, o una resina de intercambio de cationes.

15      En calidad de sal de derivado de fenilhidrazina (III), se puede utilizar, por ejemplo, una sal inorgánica tal como clorhidrato, bromhidrato o sulfato; o una sal de ácido orgánico, tal como acetato u oxalato.

20      La reacción se efectúa bajo condiciones similares o las de la preparación antes mencionadas a partir del derivado de fenilhidrazona, para formar el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII). Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones suaves, se obtiene el derivado de fenilhidrazona (VII). En este caso, no se requiere necesariamente aislamiento del compuesto (VII) para esta reacción de cierre de ciclo.

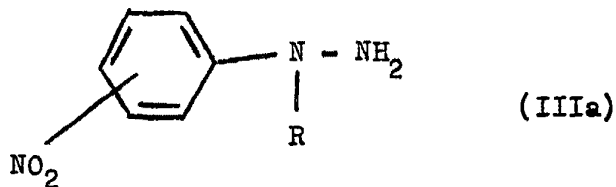
30      En el presente invento, ejemplos del derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII) incluyen los siguientes compuestos: ácido 5-nitro-3-fenil-indol-2-carboxílico, 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de metilo, 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 5-nitro-3-fenilin--



dol-2-carboxilato de butilo terciario, ácido 6(ó 4)-nitro-  
 3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 7-nitro-3-fenilindol-2-  
 carboxílico, ácido 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-car-  
 boxílico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carbo-  
 5 xílico, ácido 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxí-  
 lico, ácido 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxíli-  
 co, ácido 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico,  
 ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido -  
 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-propil-  
 10 -5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-cloro-  
 fenil)-1-metil-5-nitro-indol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-  
 -fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico.

Si, en el caso anterior, se utiliza un derivado  
 de nitrofenil-hidrazina de la fórmula

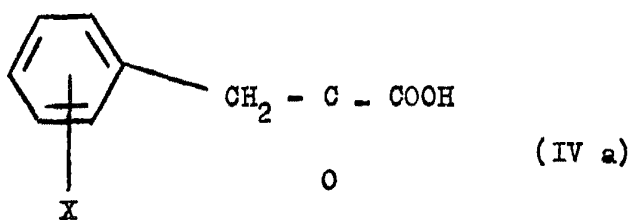
15



20

en que R tiene los mismos significados que se mencionan an-  
 teriormente, y un derivado de ácido fenil-pirúvico de la  
 fórmula

25

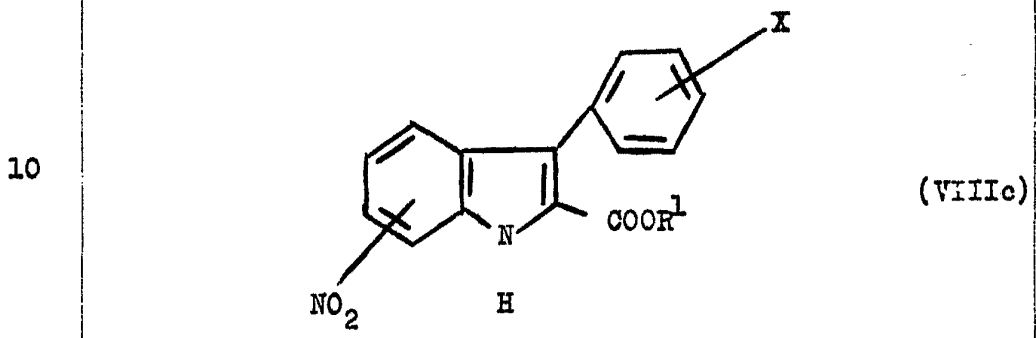


30



en que X tiene los mismos significados que se han mencionado anteriormente, se obtiene el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIb).

5 Alternativamente, un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula



15 en que R<sup>1</sup> y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente, puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto de nitrobenzenodiazonio (V) con el derivado de éster de beta-ceto-ácido (VI).

20 Para llevar a cabo este procedimiento, se puede hacer reaccionar el derivado de éster de beta-ceto-ácido (VI) con el compuesto de nitrobenzeno-diazonio (V) en la presencia de un reaccionante básico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, metilato de sodio y etilato de sodio en un di-

25 solvente apropiado, tal como agua, metanol y etanol, con lo que la reacción transcurre con facilidad. A causa de la inestabilidad del compuesto de benceno-diazonio, es -- preferible llevar a cabo la reacción por debajo de 10° C, más preferiblemente por debajo de 5° C. Después de esto,

30 el tratamiento del producto de reacción con un óxido pro-



M 5 ENF

voca la formación del derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la antedicha fórmula (VIIIc). Sin embargo, el producto de reacción es aislado preferiblemente antes de la siguiente etapa. Ejemplos de los

5 ácidos utilizados en el procedimiento del presente invento incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico o similares, y otros ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro ferroso, cloruro de

10 aluminio, cloruro estannoso, fluoruro de boro o similares.

En esta reacción, ejemplos de los disolventes incluyen alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y

15 xileno, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, y otros disolventes orgánicos.

En el presente invento, ejemplos de los derivados de ácido indol-2-carboxílico (VIIIc) incluyen los siguientes compuestos: 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico

20 de metilo, 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de butilo terciario, 6(6 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 7-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 3-(orto-clorofenil)-5-nitro-3-indol-2-carboxilato de etilo, 3-(orto-bromofenil)-5-nitro-3-indol-2-carboxilato de etilo, 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo.

25

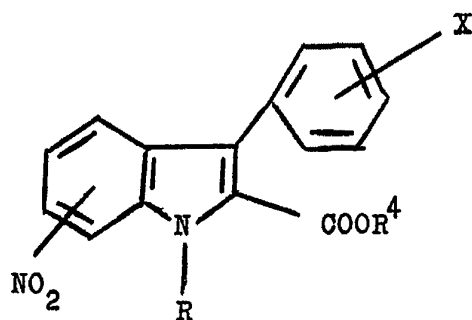
De acuerdo con el presente procedimiento, también es posible obtener un derivado de ácido indol-2-car-

30



boxílico representado por la fórmula:

5

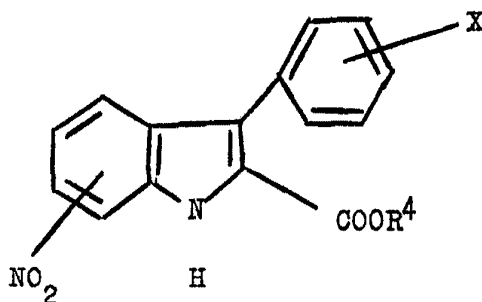


(VIIIe)

10

en que R, R<sup>4</sup> y X tienen los mismos significados que se --  
mencionan anteriormente, alcoholando un derivado de ácido  
indol-2-carboxílico representado por la fórmula

15



(VIII d)

20

25

en que R<sup>4</sup> y X tienen los mismos significados que se men--  
cionan anteriormente.

30

Esta alcoholación se lleva a cabo tratando un --  
derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la  
fórmula (VIII d) con un agente alcoholante en la presencia  
de un reaccionante alcalino, o después que se ha formado  
la sal metálica con el reaccionante alcalino. Los reac--



11 5 FIVE

5 cionantes alcalinos utilizados en el procedimiento del --  
presente invento incluyen 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.

10 La alcoholación de un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (VIIIId) se lleva a cabo tratándolo con los siguiente compuestos, por ejemplo, halogenuros de alcoholo tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo y bromuro de butilo, -- sulfatos de alcoholo tal como sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo, sulfonatos alcohol aromáticos tales como -- para toluensulfonato de metilo, y diazoalcanos tales como  
15 diazometano.

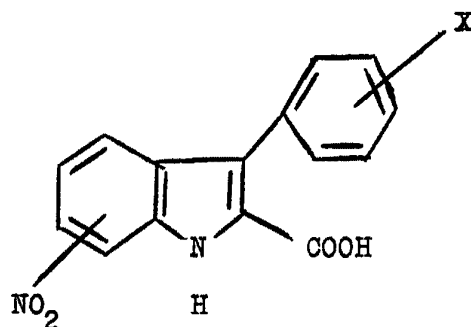
En el presente invento, ejemplos de los derivados de ácido indol-2-carboxílico (VIIIId) incluyen los siguientes compuestos: 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de metilo, 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 5-nitro-3-fenil-1-propilindol-2-carboxilato de etilo, ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, -- ácido 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-metil-6) ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-metil-7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-bromofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, -- ácido 3-(meta-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-  
20  
25  
30



carboxílico.

Además, el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIb) puede obtenerse por la N-alcoholación de un derivado de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula

5



(VIIIj)

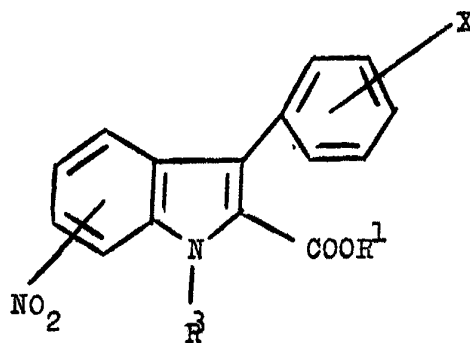
10

en que X es tal como se define anteriormente.

15

En el presente invento, es también posible convertir un derivado de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula

20



(VIIIf)

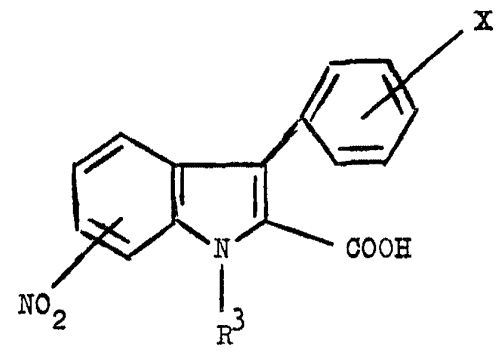
25

en que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente, en un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

30



5



(VIIIg)

10

en que R<sup>3</sup> y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente.

15

El derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la antedicha fórmula (VIII f) es tratado en agua y/o en un alcohol, tal como metanol y etanol, preferiblemente en la presencia de un agente hidrolizante, para dar el derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (VIII g).

20

Ejemplos de los agentes hidrolizantes utilizados en el presente invento incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, y ácido sulfúrico, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, hidróxidos de metal alcalino-térreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, y compuestos de amonio tales como hidróxido de amonio o similares. Se prefieren hidróxidos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino-térreo. La reacción se puede llevar a cabo incluso a la temperatura

25

30



ambiente, pero preferiblemente a una temperatura elevada.

Además, el derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico (VIIIIf) puede ser hidrolizado también para formar el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIg) -  
5 tratándolo en un ácido orgánico tal como ácido acético y ácido propiónico, preferiblemente en la presencia de un ácido mineral.

Alternativamente, cuando  $R^1$  es un grupo butilo terciario, el derivado de ácido indol-2-carboxílico -  
10 (VIIIIf) puede ser convertido en el ácido carboxílico buscado también (VIIIg) calentándolo con un ácido mineral o con ácido toluensulfónico.

En el presente invento, ejemplos del derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIg) incluyen los siguientes compuestos:  
15

ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 6-(ó 4)-nitro-fenilindol-2-carboxílico, ácido 7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico.  
20  
25  
30

Además, de acuerdo con el presente procedimiento



10 5 ENF

to, el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIc) puede ser convertido en un derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIb).

5 En el presente invento, ejemplos del derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIb) incluyen los siguientes compuestos:

10 Acido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-metil-6-(ó 4)-nitro-3-fenil-indol-2-carboxílico, ácido 1-metil-7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-bromofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(meta-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico.

15 III. Preparación del derivado de indol-2-carboxamida (IX):

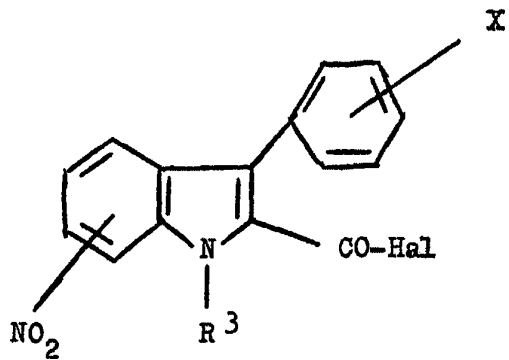
20 De acuerdo con el presente procedimiento, el derivado de indol-2-carboxamida (IX) se prepara haciendo reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIg), o un derivado reactivo del mismo, con amoníaco.

25 El derivado reactivo citado aquí es un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido o un éster.

El cloruro de ácido es un derivado de halogenuro de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula:



5



(VIIIh)

10

15

en que  $R^3$  y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente; y Hal representa un átomo de halógeno, y se obtiene haciendo reaccionar un derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIg) con un agente halogenante en la presencia o ausencia de un disolvente.

20

25

30

Para llevar a cabo este procedimiento, el derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la antedicha fórmula (VIIIg), es tratado con un agente halogenante en la ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, éter, cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Ejemplos de los agentes halogenantes utilizados en el procedimiento del presente invento incluyen cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo y fosgeno. En este caso, se puede activar algo la reacción añadiendo una sustancia básica tal como dimetilformamida. Además, se pueden utilizar a la vez un ácido carboxílico libre y la sal metálica



ca en calidad de material de partida en este procedimiento.

5 El producto buscado se obtiene eliminando el disolvente y el exceso del agente halogenante, si es necesario, por medio de extracción con un disolvente inerte. - El aislamiento o purificación del derivado de halogenuro de ácido indol-2-carboxílico no es siempre necesario para convertirlo en el derivado de indol-2-carboxamida.

10 El derivado de halogenuro de ácido indol-2-carboxílico que tiene la fórmula (VIIIh), en que R<sup>3</sup> es R, -- es citado como un derivado de halogenuro de ácido indol-2-carboxílico (VIIIi).

De acuerdo con el procedimiento antes mencionado, se obtienen el cloruro, el bromuro o similares.

15 En el presente invento, ejemplos del derivado de halogenuro de ácido indol-2-carboxílico (VIIIh) incluyen los siguientes compuestos: cloruro de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 6(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, bromuro de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico.

20

25

30

15 ENG



Los ésteres del derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIg) utilizados en el presente invento incluyen éster cianometílico y éster paranitrofenílico.

5 Se pueden utilizar anhídridos de ácido tales como un anhídrido mixto descrito en "Organic Reactions", volumen 12, pag. 157 (1962).

La amidación del derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIg) o del derivado reactivo del mismo, se lleva a cabo haciendolo reaccionar con amoníaco.

10 La amidación se efectúa ventajosamente en la presencia de un disolvente. Ejemplos del disolvente utilizable en el procedimiento del presente invento incluyen un alcohol tal como metanol o etanol, o un disolvente orgánico tal como éter, acetona, benceno, tolueno, xileno, 15 clorobenceno o cloroformo, o amoníaco líquido.

En la presente reacción, se puede utilizar amoníaco introduciendo amoníaco gaseoso en una mezcla de reacción, o añadiendo amoníaco alcohólico (tal como amoníaco metanólico, amoníaco etanólico) o amoníaco acuoso 20 en una mezcla de reacción.

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

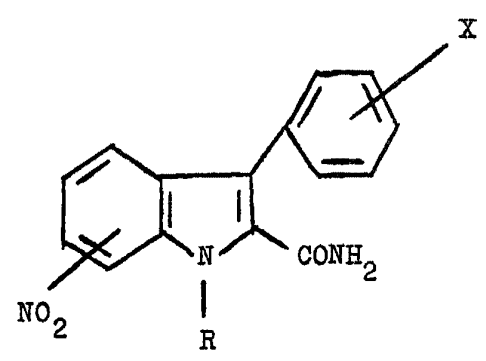
25 En el presente invento, ejemplos del derivado de indol-2-carboxamida (IX) incluyen los siguientes compuestos: 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 6(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 7-nitro-indol-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-propil 30



5 -5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 3-(orto-clorofenil)-  
 5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-  
 -nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-bromofenil)-5-nitroin-  
 dol-2-carboxamida, 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-  
 carboxamida, 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-  
 carboxamida, 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxami-  
 da, 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida.

Además, en el presente invento, una indol-2-car-  
 boxamida de la fórmula

10

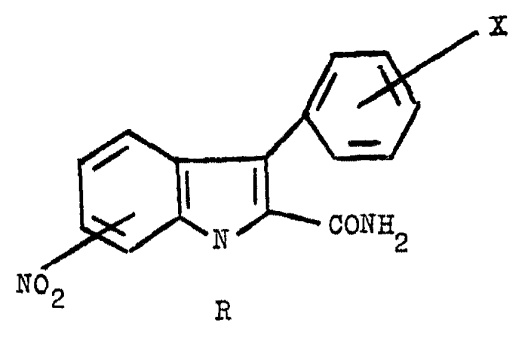


(IXb)

15

en que R y X tienen los mismos significados que se mencio-  
 nan anteriormente, se obtiene alcoholando un derivado de  
 indol-2-carboxamida representado por la fórmula

20



(IXa)

30



en que X tiene los mismos significados que se mencionan anteriormente. Esta N-alcohilación se puede efectuar de una manera similar a la del antedicho derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIId).

5                    En el presente invento, ejemplos del derivado de indol-2-carboxamida (IXb) incluyen los siguientes compuestos: 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida.

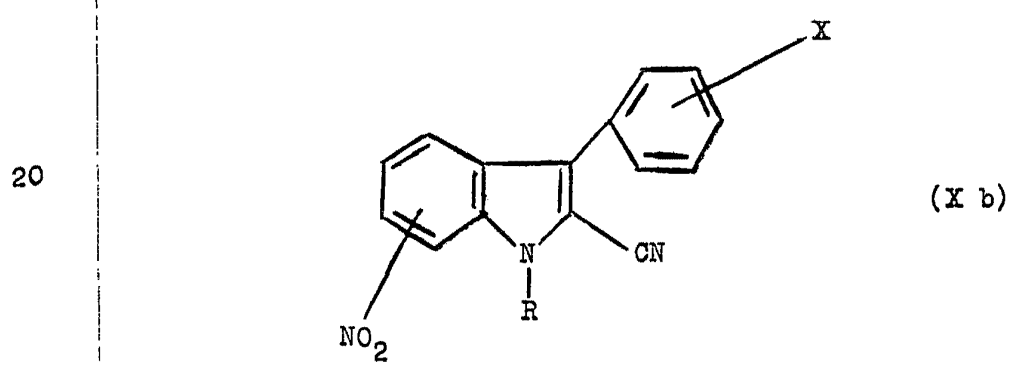
IV. Preparación del derivado de indol-2-carbonitrilo (X).

15                    En el presente procedimiento, un nuevo derivado de indol-2-carbonitrilo (X) se produce deshidratando un derivado de indol-2-carboxamida (IX). La deshidratación de la indol-2-carboxamida (IX) se efectúa calentándola en la presencia de un agente deshidratante. Agentes deshidratantes utilizados en el procedimiento del presente invento incluyen un halogenuro de fósforo tal como oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo; o un cloruro de ácido tal como cloruro de para-toluensulfonilo, cloruro de metilsulfonilo, cloruro de acetilo, cloruro de tionilo, cloruro de benzoilo o cloruro de carbobenciloxilo. La reacción se lleva a cabo en la presencia o ausencia de un disolvente. El agente deshidratante propiamente dicho puede ser utilizado como disolvente. Después de completarse la reacción, se obtiene el producto deseado a partir de la mezcla de reacción.



Se obtienen los siguientes derivados de indol-2-carbonitrilo (X): 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 6(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 7-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carbonitrilo.

De acuerdo con el presente procedimiento, un derivado de indol-2-carbonitrilo de la fórmula

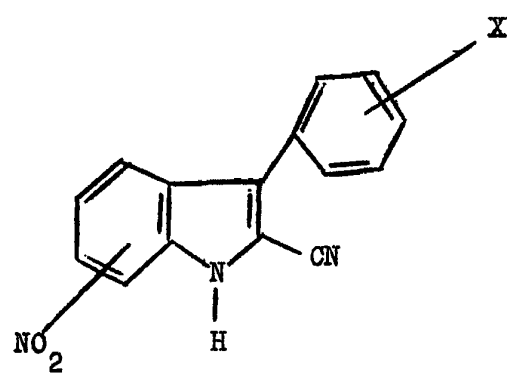


en que R y X tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente, es preparado también por la N-alcohilación de un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula



15 E

5



(X a)

10

en que X tiene los mismos significados que se mencionan anteriormente. Esta N-alcoholación se efectúa de una manera similar a la del antedicho derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIIIId).

15

En el presente invento, ejemplos del derivado de indol-2-carbonitrilo (Xb) incluyen los siguientes compuestos: 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 1-metil-6-(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 1-metil-7-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo.

20

25

V. Preparación de un derivado de 2-aminometilindol (II).

30

En el presente invento, un nuevo derivado de 2-aminometilindol (II) o sus sales, se preparan reduciendo el derivado de indol-2-carbonitrilo (Xb). La reducción se efectúa haciendo reaccionar el derivado de indol-2-car



bonitrilo (Xb) con un agente reductor apropiado en un disolvente.

5 Se puede utilizar un agente reductor que puede reducir selectivamente el grupo ciano a un grupo aminometilo, sin afectar al grupo nitro ni/o al átomo de halógeno.

10 Ejemplos del agente reductor utilizable en el presente invento son hidruros de boro tales como diborano, borohidruro de aluminio, borohidruro de calcio y trimetoxi-borohidruro de sodio, y borohidruros de sodio combinados con halogenuros metálicos tales como halogenuros de aluminio. Particularmente, se utiliza de forma preferible el diborano. Cuando se utiliza diborano en calidad de agente reductor, se introduce diborano gaseoso en la mezcla de reacción, o se genera diborano en el sistema de reacción. Por ejemplo, la reducción se efectúa utilizando 15 diborano generado a partir de borohidruro de sodio y trifluoruro de boro o cloruro mercurioso en el sistema de reacción. En la reducción con diborano, se pueden utilizar preferiblemente disolvente tales como éter, tetrahidrofurano, dioxano, diglima (metil diglicol éter) o similares. Generalmente, la reacción se efectúa a una temperatura dentro del margen desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. 20 Después de completarse la reacción, el exceso de agente reductor es descompuesto, por ejemplo, por adición de agua o de un ácido tal como ácido clorhídrico. El derivado de 2-aminometilindol (II) puede obtenerse en forma de la correspondiente sal por tratamiento con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci

25  
30



do sulfúrico, ácido nítrico, o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido fórmico. - Los derivados de 2-aminometilindol (II) y sus sales muestran actividad hipoglicémica.

5 En el presente invento, ejemplos del derivado de 2-aminometilindol (II) incluyen los siguientes compuestos: 2-aminometil-1-etil-5-nitro-2-fenilindol, 2-aminometil-1-metil-5-nitro-3-fenilindol, 2-aminometil-1-propil-5-nitro-3-fenilindol, 2-aminometil-3-(orto-clorofenil)-1-10 -metil-5-nitroindol, 2-aminometil-3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol, 2-aminometil-3-(orto-bromofenil)-1-metil-5-nitroindol, 2-aminometil-3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol, 2-aminometil-1-metil-6(ó 4)-nitro-3-fenilindol, 2-aminometil-1-metil-7-nitro-3-fenilindol, y -- 15 sus clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos y acetatos.

VI. Preparación del derivado de benzodiazepina (I):

De acuerdo con el presente procedimiento, el derivado de benzodiazepina (I) es preparado haciendo reaccionar el derivado de 2-aminometilindol (II), o una sal del mismo, con un agente oxidante. 20

Para llevar a cabo el procedimiento de preparar los derivados de benzodiazepina de acuerdo con el presente invento, un derivado de 2-aminometilindol representado por la fórmula (II) o sus sales es hecho reaccionar con -- 25 un agente oxidante apropiado, por ejemplo, ozono, peróxido de hidrógeno, perácido ( por ejemplo ácido perfórmico, ácido peracético y ácido perbenzoico), ácido crómico, -- 30 permanganato de potasio, o similares. El agente oxidante



utilizado en el procedimiento del invento no está limitado, sin embargo, solo a los ilustrados anteriormente. La reacción se efectúa generalmente con facilidad a la temperatura ambiente. Algunas veces se han encontrado más satisfactorias temperaturas superiores o inferiores. El trióxido de cromo es preferido como agente oxidante. La reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en la presencia de un disolvente. El disolvente está seleccionado entre agua, metanol, etanol, acetona, tetracloruro de carbono, ácido acético, ácido sulfúrico u otros disolventes inertes. El agente oxidante es utilizado en una cantidad estequiométrica o mayor.

En el caso de la oxidación efectuada con trióxido de cromo en ácido acético, es preferible utilizar dos veces o más veces la cantidad equimolar de trióxido de cromo a la temperatura ambiente. Un derivado de 2-aminoetilindol, o su sal, tal como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, acetato y similares, es disuelto o suspendido en un disolvente y se añade a esto, con agitación, un agente oxidante. La reacción esta completada generalmente en el espacio de 24 horas. También, el derivado de benzodiazepina crudo puede ser separado de la mezcla de reacción. El producto puede ser purificado, si se desea, por recristalización a partir de un disolvente apropiado tal como etanol, isopropanol y similares.

En el presente invento, el derivado de benzodiazepina (I) es tratado con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, o fosfórico, o con un ácido orgánico tal como ácido maleico, fumárico, succínico, fórmico o acético, con lo que se obtiene su sal.



De acuerdo con el presente invento, se obtienen los siguientes derivados de benzodiazepina:

5 1-metil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, 1-etil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, 1-metil-5-(orto-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, 1-metil-5-(orto-fluorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, 1-propil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

10 El presente invento será ilustrado con más detalle haciendo referencia a ejemplos, pero estos ejemplos no limitan el alcance del invento.

15 Ejemplo 1.- A una solución enfriada con hielo de 150 g de alfa-bencil-acetoacetato de etilo en 700 ml de etanol, se añaden en porciones 236 ml de solución acuosa al 50 % de hidróxido de potasio, bajo enfriamiento, y a continuación se añaden a la mezcla 1390 ml de agua helada. A esta mezcla se añade gota a gota una solución fría de sal de diazonio preparada a partir de 96 g de para-nitroanilina, 278 ml de ácido clorhídrico concentrado, 278 ml de agua y una solución de 48 g de nitrito de sodio en 140 ml de agua. Después de la adición, la mezcla de reacción es agitada durante 10 minutos, bajo enfriamiento, y es extraída con éter. La capa etérea es separada sobre sulfato de sodio y el éter es evaporado para dar 216 g ( 96,6 %) de para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato de etilo en forma de un aceite, que solidifica parcialmente al reposar durante la noche. El sólido es recristalizado a partir de etanol para el isómero alfa, que tiene un punto de fusión de 110 a 114° C.

20

25

30



M 5

IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{N-H}}$  3330 (en parafina);  $\nu_{\text{C-O}}$  1728 (en para  
fina)

Análisis Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3$ : C, 62,38; H, 5,24  
N, 12,83%

5

Encontrado C, 62,35; H, 5,15  
N, 12,72%

A una solución de 111,1 g del dicho para-nitro-  
fenil-hidrazona de fenilpiruvato de etilo oleosa cruda en  
400 ml de etanol, se introduce cloruro de hidrógeno gaseo  
so anhidro durante 40 minutos, mientras que la temperatu-  
ra es elevada hasta 64° C. La mezcla es enfriada y fil-  
trada para dar 49,8 g del isómero beta de la para-nitrofe-  
nilhidrazona de fenil piruvato de etilo, punto de fusión:  
121-124° C. La recristalización a partir de etanol da --  
un producto que tiene un punto de fusión de 125,5-129,5°  
C.

10

15

IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{N-H}}$  3220 (en parafina);  $\nu_{\text{C-O}}$  1694 (en pa-  
rafina)

20

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3$ : C, 62,38; H, 5,24;  
N, 12,83 %

Encontrado : C, 62,44; H, 4,93;  
N, 12,64 %

25

Similarmente, se preparan los siguientes com-  
puestos: para-nitrofenil-hidrazona de fenil-piruvato de  
metilo, para-nitrofenil-hidrazona de fenilpiruvato de bu-  
tilo terciario, meta-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato  
de etilo, para-nitrofenilhidrazona de (orto-clorofenil)-

30



1955

5 piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de (orto-bro-  
mofenil)piruvato de etilo, para-nitrofenilhidrazona de --  
(orto-fluorofenil)-piruvato de etilo, para-nitrofenilhi-  
drazona de (para-clorofenil)piruvato de etilo, para-nitro  
fenilhidrazona de (meta-clorofenil)piruvato de etilo.

10 Ejemplo 2.-- A una solución de 22,5 g de ácido  
fenil-pirúvico en 500 ml de etanol se añaden 21 g de pa-  
ra-nitrofenilhidrazina, y la mezcla es calentada bajo refluj  
jo durante 30 minutos. Después que se completa la reacc-  
ción, el disolvente es eliminado bajo presión reducida pa-  
ra dar para-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico  
de manera cuantitativa, en forma de la mezcla de los isó-  
meros alfa y beta.

15 Ejemplo 3.-- A una solución de 22,5 g de áci-  
do fenil-pirúvico en 500 ml de etanol se añaden 21 g de -  
para-nitrofenil-hidrazina y la mezcla es calentada bajo -  
reflujo durante 30 minutos. La mezcla resultante es con-  
centrada y a continuación enfriada. El precipitado es re-  
cogido por filtración para dar 12 g de la forma alfa de -  
20 la para-nitrofenilhidrazona del ácido fenil-pirúvico. La  
recristalización a partir de etanol da agujas finas de co-  
lor amarillo pálido, punto de fusión 191-192° C (con des-  
composición).

25 IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{N-H}}$  3260 (en parafina);  $\nu_{\text{C=O}}$  1669 (en para-  
fina)

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  : 382 m $\mu$  ( $\epsilon$  31,100)

30 El filtrado es concentrado adicionalmente para  
dar 28 g de la forma beta de para-nitrofenil-hidrazona de



ácido fenil-pirúvico, punto de fusión 177-179° C. La re-  
cristalización a partir de benceno da agujas finas amari-  
llas, punto de fusión 185-186° C (con descomposición).

5 IR  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{N-H}}$  3310 (en parafina);  $\nu_{\text{C=O}}$  1714 (en pa-  
rafina)

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  : 372 m $\mu$  (28,800)

10 Los siguientes compuestos son preparados simi-  
larmente: para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato de  
metilo, para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato de buti-  
lo terciario, para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato  
de etilo, meta-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvi-  
co, orto-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico, N'-  
15 metil-para-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico,  
para-nitrofenilhidrazona de ácido (orto-clorofenil)-pirú-  
vico, para-nitrofenilhidrazona de ácido (orto-bromofenil)-  
pirúvico, para-nitrofenilhidrazona de ácido (orto-fluo-  
rofenil)-pirúvico, para-nitrofenilhidrazona de ácido (pa-  
20 ra-clorofenil)-pirúvico, para-nitrofenilhidrazona de áci-  
do (meta-clorofenil)-pirúvico.

Ejemplo 4.- Una suspensión de 1 g del isóme-  
ro beta de para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato de  
25 etilo en 40 ml de ácido fórmico al 50 %, es calentada ba-  
jo reflujo durante 4 horas. El disolvente es eliminado  
bajo presión reducida y el residuo es lavado con una pe-  
queña cantidad de etanol para dar 0,75 g de 5-nitro-3-fe-  
nilindol-2-carboxilato de etilo, punto de fusión 235-237°  
30 C (con descomposición).



Ejemplo 5.- Una mezcla de 32,7 g de para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato de etilo, 200 ml de ácido acético y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado, es calentada bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el sólido es recogido por filtración, es lavado con agua para dar 23,8 g de 5-nitro-3-fenilindol carboxilato de etilo.

Ejemplo 6.- Una suspensión de 40 g de para-nitrofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico en 1,5 litros de ácido fórmico al 50 % es calentada bajo reflujo durante 4 horas. El disolvente es eliminado bajo presión reducida, y el residuo es lavado con etanol para dar 37 g de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico. La recristalización a partir de etanol da cristales amarillos naranja, punto de fusión: 299° C. (con descomposición).

Se preparan similarmente los siguientes compuestos: 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de metilo, 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de butilo terciario, 6(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, ácido 7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico.

Ejemplo 7.- Una mezcla de 7,1 g de para-nitroanilina, 20,9 g de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua es calentada para formar una solución, y después es enfriada hasta 0° C. A la mezcla se añade gota a gota una solución de 3,7 g de nitrito de sodio en 7 ml de agua por debajo de 0° C, y la mezcla es agitada durante



N 5 E

10 minutos. A la mezcla se añaden 11,7 g de acetato de sodio y la mezcla es agitada durante 30 minutos por debajo de 5° C. La mezcla resultante es añadida gota a gota a una solución enfriada con hielo de 11 g de alfa-bencilacetato de etilo y 14,7 g de acetato de potasio anhidro, en metanol por debajo de 3° C, con agitación, y se continua la agitación durante 2 horas más por debajo de 10° C. La mezcla de reacción es extraída con 200 ml de éter. La capa etérea es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es evaporada para formar un aceite.

Al residuo oleoso se añaden 50 ml de alcohol isopropílico y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla es calentado bajo reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, el precipitado es recogido por filtración, es lavado con agua y es secado para dar 8,8 g de 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo 8.- Una mezcla de 7,1 g de para-nitroanilina, 20,9 g de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua es calentada para formar una solución, y después es enfriada hasta 0° C. La mezcla es diazotada añadiendo gota a gota una solución de 3,7 de nitrito de sodio en 7 ml de agua por debajo de 0° C. A la mezcla se añaden 11,7 g de acetato de sodio y la mezcla es agitada durante 30 minutos por debajo de 5° C. La mezcla resultante es añadida gota a gota a una solución enfriada con hielo de 11 g de alfa-bencilacetato de etilo y 14,7 g de acetato de potasio anhidro en metanol por debajo de 3° C con agitación. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora por debajo de 10° C, y es calentada bajo re-

30

M 5 E



flujo durante 4 horas. Después de enfriar, el sólido es separado y triturado con metanol y con agua para dar para-nitrofenilhidrazona de fenilpiruvato de etilo (14,5 g), de punto de fusión 108-117° C.

5                   Esta hidrazona es calentada con 45 ml de alcohol isopropílico y 45 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de calentar a reflujo durante 5 horas, la mezcla de reacción es enfriada. El sólido es recogido por filtración, es lavado con agua y es secado, para dar 10,5 g  
10 de 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, punto de fusión 218° C.

Utilizando el procedimiento de los ejemplos 7 y 8, se preparan similamente los siguientes compuestos:  
15 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de metilo, 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de butilo terciario, 6(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 7-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo.  
10

Ejemplo 9.— A una solución de 22,5 g de ácido fenil-pirúvico en 500 ml de etanol se añaden 21 g de para-nitrofenil-hidrazina. La mezcla es calentada a reflujo durante 30 minutos y el disolvente es evaporado. Al residuo se añaden 1,5 litros de ácido fórmico acuoso al 50 % y la mezcla es calentada bajo reflujo durante 4 horas. El disolvente es eliminado bajo presión reducida para dar un residuo, que es lavado con etanol para rendir  
25  
30

5 ENCL



5 cuantitativamente ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, punto de fusión 297° C ( con descomposición). La recristalización a partir de etanol da cristales de color amarillo naranja, punto de fusión 299° C ( con descomposición).

10 Análisis Calculado para  $C_{15}H_{10}O_4N_2$  : C, 63,83; H, 3,57  
N, 9,92 %  
Encontrado: C, 63,40; H, 3,51  
N, 10,02 %

15 Ejemplo 10.— Una mezcla de 25 g de ácido fenilpirúvico, 23 g de para-nitrofenilhidrazina, 480 ml de ácido acético y 450 ml de ácido clorhídrico concentrado, es calentada durante 2 horas. La mezcla de reacción es enfriada y después es vertida sobre agua helada. El precipitado es recogido por filtración, es lavado con agua y es secado para dar 40 g de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico. Una muestra es recristalizada a partir de etanol para dar cristales que tienen un punto de fusión de 299° C (con descomposición).

25 Ejemplo 11.— A una solución de 112,6 g de para-nitrofenilhidrazina y 119,2 g de ácido fenilpirúvico en 2 litros de ácido acético se añaden 2 litros de ácido clorhídrico concentrado, con agitación. La mezcla es calentada bajo reflujo durante 1 hora y después es enfriada. El precipitado es recogido por filtración, es lavado con agua y es secado para rendir 168,2 g de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, punto de fusión 287° C

30



(con descomposición).

Utilizando el procedimiento de los ejemplos 9 - a 11, se preparan similarmente los siguientes compuestos:

5                    5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de metilo, -  
1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de metilo, --  
5-nitro-3-fenilindol-2-carboxilato de butilo terciario, -  
ácido 6( ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 7-  
nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofe-  
10                    nil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofe-  
nil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-  
bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-  
fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-  
fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido  
15                    3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-  
(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 1-  
etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 1-metil-5-  
-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico.

Ejemplo 12.-        A una solución de 2,7 g de hi-  
10                    dróxido de potasio en 50 ml de alcohol isorpropílico y 1 -  
ml de agua se añaden 6,2 g de 5-nitro-3-fenilindol-2-car-  
boxilato de etilo, y la mezcla es calentada bajo reflujo  
durante 45 horas. La mezcla es concentrada y el residuo  
es disuelto en agua. La solución enfriada es acidificada  
25                    con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento. El  
precipitado formado es recogido por filtración, es lavado  
a fondo con agua y es secado para dar 5,5 g de ácido 5-  
nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, punto de fusión 287° C  
(con descomposición).

30                    Similarmente, se preparan los siguientes com--



puestos: ácido 6-(ó 4)-nitro-fenilindol-2-carboxílico,  
ácido 7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(or-  
to-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(or-  
to-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido  
5 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-  
(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-  
(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, -  
ácido 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, -  
ácido 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, -  
10 ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido  
1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico.

Ejemplo 13.- Una mezcla de 28,2 g de ácido -  
5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, 150 ml de acetona y -  
45 g de solución acuosa al 50 % de hidróxido de potasio -  
15 es calentada para formar una solución. A la solución se  
añaden gota a gota 25,2 g de sulfato de dimetilo con agi-  
tación, y la mezcla es calentada bajo reflujo durante 1 -  
hora. Después que se completa la reacción, la mezcla de  
reacción es enfriada y el producto cristalino es recogido  
20 por filtración y es lavado con acetona y es disuelto en -  
150 ml de agua bajo calentamiento. La solución es acidi-  
ficada con ácido clorhídrico y el precipitado es recogido  
por filtración, es lavado con agua y es secado para ren-  
dir 26,6 g de ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-car-  
25 boxílico, punto de fusión 250 - 251° C ( con descomposi-  
ción).

Similarmente se preparan los siguientes compues-  
tos: ácido 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, -  
ácido 1-metil-6-(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, -  
30 ácido 1-metil-7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido



3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, -  
 ácido 3-(orto-bromofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxí-  
 lico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-  
 carboxílico, ácido 3-(meta-clorofenil)-1-metilo-5-nitro-  
 5 indol-2-carboxílico, ácido 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-  
 nitroindol-2-carboxílico.

Ejemplo 14.- Una mezcla de 6,2 g de 5-nitro  
 -3-fenilindol-2-carboxilato de etilo, 20 ml de acetona y  
 una solución de 5,3 g de hidróxido de potasio en 5 ml de  
 10 agua es calentada hasta disolverse y después es enfriada  
 hasta 30° C. A la mezcla se añaden gota a gota 5,1 g de  
 sulfato de dimetilo, y la mezcla es calentada bajo refluj-  
 o durante 4 horas. La acetona es eliminado bajo presión  
 reducida y el residuo es disuelto en 300 ml de agua. La  
 15 solución es tratada sobre carbón vegetal y es filtrada. -  
 El filtrado es acidificado con ácido clorhídrico bajo en-  
 friamiento, y el precipitado es recogido por filtración,-  
 es lavado a fondo con agua y es secado para dar 5,1 g de  
 20 ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, punto  
 de fusión 260° C (con descomposición).

Análisis Calculado para  $C_{16}H_{12}O_4N_2$ : C, 64,86; H, 4,08  
 N, 9,46 %

25 Encontrado: C, 65,08; H, 3,93  
 N, 9,29 %

Similarmente, se preparan los siguientes compues-  
 tos: ácido 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, -  
 30 ácido 1-metil-6-(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico,



ácido 1-metil-7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-bromofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(meta-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico, ácido 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxílico.

Ejemplo 15.-- Una mezcla de 163,1 g de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico y 420 ml de cloruro de tionilo es calentada bajo reflujo durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo es eliminado bajo presión reducida para dar cuantitativamente cloruro de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, que tiene un punto de fusión de 192,5-194,5° C después de recristalización a partir de cloruro de metileno.

Ejemplo 16.-- Una mezcla de 23,7 g de ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico y 47,6 g de cloruro de tionilo es calentada bajo reflujo durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo es eliminado bajo presión reducida para dar ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo, de manera cuantitativa. La recristalización a partir de dicloroetano da prismas amarillos de punto de fusión 197-198° C.

Utilizando el procedimiento de los ejemplos 15 y 16, se preparan similarmente los siguientes compuestos: Cloruro de ácido 6-(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 7-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, bromuro de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxí-



lico, cloruro de ácido 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-(meta-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico, cloruro de ácido 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico.

Ejemplo 17.-- Una mezcla de 27,5 g de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico y 115 g de cloruro de tionilo es calentada bajo reflujo durante 30 minutos. El exceso de cloruro de tionilo es eliminado bajo presión reducida para dejar un residuo, que es disuelto en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se introduce amoníaco gaseoso en la solución bajo enfriamiento con hielo. El precipitado es recogido por filtración, es lavado con agua y después con etanol, y es secado para dar 14,5 g de 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, punto de fusión 299-302° C. La capa de tetrahidrofurano es concentrada bajo presión reducida hasta sequedad, y el residuo es lavado con agua, con etanol y con éter sucesivamente, y es secado para dar 12,1 g de más de 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, punto de fusión 295,5-297° C.

La recristalización a partir de metanol proporciona la muestra analítica, de punto de fusión 302° C.

Análisis Calculado para  $C_{15}H_{11}O_3N_3$ : C, 64,05; H, 3,94  
N, 14,94 %

Encontrado: C, 64,13; H, 3,89  
N, 14,15%



15 F

Ejemplo 18.-- Una mezcla de 168,0 g de ácido 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico y 710 g de cloruro de tionilo es calentada bajo reflujo durante 1,5 horas. El exceso de cloruro de tionilo es eliminado bajo presión reducida y el residuo es suspendido en 2 litros de tolueno anhidro. Se introduce amoníaco gaseoso en la suspensión durante 2 horas. El precipitado es recogido por filtración, es lavado con agua y con éter, y es secado para dar 160,4 g de 5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida.

Ejemplo 19.-- Una mezcla de 5,0 g de ácido 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxílico y 20 g de cloruro de tionilo es calentado bajo reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tinilo es eliminado bajo presión reducida. El residuo es suspendido en 40 ml de tolueno anhidro y se introduce amoníaco gaseoso en la suspensión bajo enfriamiento. El precipitado amarillo es recogido por filtración, es lavado a fondo con agua y es secado para dar 3,2 g de 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, punto de fusión: 245-247° C.

Utilizando el procedimiento de los ejemplos 17 a 19, se preparan similarmente los siguientes compuestos: 6-(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 7-nitro-indol-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 3-(orto-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-bromofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(para-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(meta-clorofenil)-5-



-nitroindol-2-carboxamida.

5                    Ejemplo 20.--      Una mezcla de 28,1 g de 5-ni-  
tro-3-fenilindol-2-carboxamida, 100 ml de acetona y 23 g  
de solución acuosa al 50 % de hidróxido de potasio, es ca-  
lentada para formar una solución, y es enfriada hasta 40°  
C. A la mezcla se añaden gota a gota 18,9 de sulfato de  
10                    dimetilo con agitación. Después de la adición, la mezcla  
es calentada a reflujo durante 1 hora y después es enfrig-  
da en un baño de hielo. El precipitado es recogido por -  
filtración, es lavado con acetona fría seguido con agua,-  
y es secado para dar 19,3 g de 1-metil-5-nitro-3-fenilin-  
dol-2-carboxamida, punto de fusión 248-249° C.

15                    La metilación con yoduro de metilo, en lugar --  
de sulfuro de dimetilo en el anterior procedimiento, se -  
realiza después que se ha formado la sal de sodio con hi-  
druro de sodio en dimetilformamida, para dar 1-metil-5-  
nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, punto de fusión 247-  
249° C.

20                    Similarmente, se preparan los siguientes compues-  
tos: 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 1-pro--  
pil-5-nitro-3-fenilindol-2-carboxamida, 3-(orto-fluorofe-  
nil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(orto-clorofe-  
nil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida, 3-(para-clorofe-  
nil)-1-metil-5-nitroindol-2-carboxamida.

25                    Ejemplo 21.--      Una mezcla de 13,5 g de 5-nitro  
-3-fenilindol-2-carboxamida y 59 g de oxiclорuro de fósfo-  
ro es calentada bajo reflujo durante 30 minutos. La mez-  
cla de reacción es vertida sobre hielo triturado, con agi-  
tación. El precipitado es recogido por filtración, es la-  
30                    vado con agua y es secado para dar 11 g de 5-nitro-3-fe-





Ejemplo 23.-- A una suspensión enfriada con hielo de 20 g de 5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo en 70 ml de acetona se añade una solución de 14,3 g de hidróxido de potasio en 14,3 ml de agua. A la solución resultante se añaden gota a gota 18,6 g de sulfato de dimetil-  
5 lo. La temperatura sube hasta 43° C. Después de la adición, la mezcla es agitada durante 30 minutos y es enfriada. El precipitado es recogido por filtración, es lavado con agua y es secado para dar 20,7 g de 1-metil-5-nitro-  
10 3-fenilindol-2-carbonitrilo, punto de fusión 222-223° C. La recristalización da una muestra analítica, punto de fusión: 222,5-223,5° C.

La metilación con yoduro de metilo, en lugar de con sulfato de dimetilo en el anterior procedimiento, se realiza después que se ha formado la sal de sodio, con hidruro de sodio en dimetilformamida, para dar 1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, punto de fusión: 222 -  
15 223° C.

Se preparan similarmente los siguientes compuestos:

20 1-etil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 1-propil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(ortofluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-carbonitrilo, 1-metil-6(ó 4)-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo, 1-metil-7-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo

Ejemplo 24.-- A una suspensión de 135,0 g de 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo en 2,5 litros de tetrahidrofurano anhidro se añaden 46,4 g de boro  
25 30



hidruro de sodio en forma de polvo. La mezcla se añade -  
gota a gota una solución de 231 g de esterato de trifluoru  
ro de boro en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro con agi-  
tación durante más de 30 minutos. Después de la adición,  
5 se continúa la agitación durante 2 horas más. A la mez-  
cla de reacción se añaden gota a gota 600 ml de agua y --  
después 600 ml de ácido clorhídrico concentrado, con agi-  
tación, bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultan-  
te es neutralizada con 1,1 litros de hidróxido de amonio.  
10 La capa orgánica es separada y la fase acuosa es extraída  
con éter. Los extractos son combinados con la capa orgá-  
nica, son secados sobre sulfato de sodio y son evaporados  
bajo presión reducida. El residuo es calentado a reflujo  
con 1500 ml de etanol. Después de enfriar, el sólido es  
15 eliminado por filtración. El filtrado es concentrado y -  
es enfriado con hielo. El precipitado que se produce es  
recogido por filtración y es secado para dar 108,3 g de -  
2-amino-metil-1-metil-5-nitroindol crudo. El producto --  
crudo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación -  
20 ulterior.

Se obtiene una muestra analítica de la siguien-  
te manera:

El producto crudo (10 g) es calentado con 100 -  
ml de ácido acético glacial para formar una solución. La  
25 solución es enfriada y los cristales resultantes son reco-  
gidos por filtración, son lavados con ácido acético gla-  
cial y tetracloruro de carbono, y es secada para dar 5,5  
g de agujas amarillas, de punto de fusión 196-198° C. -  
La recristalización a partir de alcohol isopropílico pro-  
30 porciona placas amarillas, de punto de fusión: 196 -



198° C.

5 Los cristales son neutralizados con agua amoniacal y son extraídos con cloroformo. Los extractos son combinados, son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados para dar 2-aminometil-1-metil-5-nitroindol, -- punto de fusión 157-158° C.

IR: Parafina : 3390, 1612, 1602, 1570, 1510  
max cm<sup>-1</sup>

10

15 Ejemplo 25.-- A una solución de 6,1 g de 2-aminometil-1-metil-5-nitroindol crudo obtenido en el ejemplo 22, en 200 ml de etanol, se añaden 20 ml de cloruro de hidrógeno etanólico al 20 %. La mezcla es enfriada y el precipitado es recogido por filtración, es lavado con etanol caliente y es secado para dar 4,4 g de clorhidrato de 2-aminometil-1-metil-5-nitroindol, punto de fusión -- 270,5-273° C.

20

Análisis Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N HCl: C, 60,48; H, 5,08%  
Encontrado: C, 60,28; H, 5,26%

IR: Parafina : 1616, 1607, 1570, 1520 cm<sup>-1</sup>  
max

25

30 Ejemplo 26.-- A una suspensión de 73,9 g de 1-metil-5-nitro-3-fenilindol-2-carbonitrilo en 1,5 litros de tetrahidrofurano anhidro se añade gota a gota una solución de 126 g de eterato de trifluoruro de boro en 220 -- ml de tetrahidrofurano anhidro con agitación durante 2 ho



5 ras. Después de la adición, se continúa la agitación durante 3 horas más. A la mezcla de reacción se añaden gota a gota 370 ml de agua y a continuación 370 ml de ácido clorhídrico concentrado, con agitación, bajo enfriamiento con hielo.

10 El precipitado resultante es recogido por filtración, es lavado con agua, seguido con etanol, y es secado para dar 56,3 g de clorhidrato de 2-amino-metil-1-metil-5-nitroindol crudo, de punto de fusión 263- 267° C..

15 Utilizando los procedimientos de los ejemplos 24 a 26, se preparan similamente los siguientes compuestos: 2-aminometil-1-etil-5-nitro-3-fenilindol, 2-aminometil-1-propil-5-nitro-3-fenilindol, 2-aminometil-3-(orto-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol, 2-aminometil-3-(orto-fluorofenil)-1-metil-5-nitroindol-2-aminometil-3-(orto-bromofenil)-1-metil-5-nitroindol, 2-aminometil-3-(para-clorofenil)-1-metil-5-nitroindol, 2-aminometil-1-metil-6(ó 4)-nitro-3-fenilindol, 2-aminometil-1-metil-7-nitro-3-fenilindol y sus clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos y acetatos.

20 Ejemplo 27.- A una suspensión de 6,5 g de 2-aminometil-1-metil-5-nitro-3-fenilindol en 65 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota una solución de 6,5 g de anhídrido crómico en 6,5 ml de agua, a 20° C, con agitación. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante la noche y a esto se añaden 195 ml de agua. A la mezcla se añaden gota a gota 100 ml de amoníaco acuoso al 28 %, con agitación y bajo enfriamiento. El precipitado resultantes es recogido por filtración, es lavado



con agua, y es secado para dar 5,9 g de un producto crudo que tiene un punto de fusión de 135-140° C. La recristalización fraccionada a partir de etanol da 3,8 g de 1-  
5 -ona en forma de placas amarillas, punto de fusión 153-156° C. Una recristalización adicional a partir del mismo disolvente proporciona placas de color amarillo pálido que tienen un punto de fusión de 156-156,5° C.

Ejemplo 28.- A una mezcla de 8,1 g de clorhidrato de 2-aminometil-1-metil-5-nitro-3-fenilindol y 80 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota una solución de 8 g de anhídrido crómico en 8 ml de agua a 23-30° C, con agitación. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añaden  
15 240 ml de agua y a continuación 125 ml de amoníaco acuoso al 28 %, gota a gota, con agitación y bajo enfriamiento. El precipitado es recogido por filtración, y es lavado con agua. La recristalización a partir de 70 ml de etanol proporciona 4,1 g de 1-metil-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, punto de fusión 156 -  
20 157° C.

Ejemplo 29.- A una suspensión de 10 g de clorhidrato de 2-aminometil-1-metil-5-nitro-3-fenilindol y 100 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota  
25 una solución de 8,8 g de anhídrido crómico en 8,8 ml de agua a 16-21° C, con agitación. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante es recogido por filtración, es lavado con ácido acético glacial y es secado para dar 10,5 g de sólido pardo amarillo, punto de fusión 181-183° C. El sólido  
30



lido (9,5 g) es añadido a amoníaco acuoso diluido con --  
 agitación. El precipitado es recogido por filtración, es  
 lavado con agua, y es secado para dar 5,6 g de 1-metil-7  
 -nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; --  
 5 punto de fusión 149-156° C. El tratamiento con carbón ac-  
 tivo y la recristalización a partir de etanol, da 3,85 --  
 g de placas casi incoloras, punto de fusión 156-158° C.

Ejemplo 30.-- Una corriente de oxígeno ozoni-  
 zado es hecha pasar a través de una mezcla de 10,0 g de --  
 10 2-aminometil-1-metil-5-nitro-3-fenilindol y 120 ml de áci-  
 do acético glacial a 20-25° C durante 3,5 horas. La mez-  
 cla de reacción es añadida gota a gota a una solución de  
 150 ml de amoníaco acuoso al 28 % y 300 ml de agua, bajo  
 enfriamiento. La mezcla es extraída con cloroformo. Los  
 15 extractos combinados son lavados con agua, son secados --  
 sobre sulfato de sodio y son evaporados bajo presión redu-  
 cida. El residuo es disuelto en 100 ml de etanol calien-  
 te. Después de enfriar, el material insoluble es elimina-  
 do por decantación. La solución etanólica es concentrada  
 20 bajo presión reducida. El residuo es cromatografiado so-  
 bre gel de sílice y es eluido con benceno para dar 2-me-  
 tilamino-5-nitro-benzofenona. Una elución adicional con  
 cloroformo da 1-metil-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4  
 -benzodiazepina-2-ona.

Ejemplo 31.-- A una mezcla de 98 g de anhídri-  
 do crómico, 98 ml de agua y 980 ml de ácido acético gla-  
 cial se añaden en porciones 98 g de 2-aminometil-1-metil  
 -5-nitro-3-fenilindol a 25-26° C con agitación. La mez-  
 cla es agitada a la temperatura ambiente durante 18 ho- --  
 30 ras. La mezcla de reacción es añadida gota a gota a una



solución enfriada con hielo de 1,3 litros de amoníaco - -  
acuoso al 28 % y 6 litros de agua helada por debajo de --  
10° C. El precipitado es recogido por filtración, es la-  
vado con agua y es secado para dar 163,9 g de 1-metil-7-  
5 nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona cru-  
da, punto de fusión 133-140° C. Este producto crudo - -  
(10 g) es disuelto en 20 ml de dimetilformamida. La solu-  
ción es tratada sobre carbón activo y es filtrada. Se --  
hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso a través del fil-  
10 trado.

El precipitado resultante es recogido por fil--  
tración, es lavado con dimetilformamida y con etanol, y -  
es secado para dar clorhidrato de 1-metil-7-nitro-5-fe--  
nil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, punto de fu-  
15 sión 227-234° C. (con descomposición). El clorhidrato -  
es suspendido en 30 ml de agua y es neutralizado con amo-  
níaco acuoso, con agitación, para dar 6,5 g de 1-metil-7-  
nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona. -  
La recristalización a partir de etanol da 5,7 g del pro--  
20 ducto puro, punto de fusión 156-158° C.

Utilizando el procedimiento de los ejemplos 27  
a 31, se preparan simílarmente los siguientes compuestos:  
1-etil-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-  
2-ona, 1-metil-8-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-  
25 diazepina-2-ona, 1-metil-9-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-  
1,4-benzodiazepina-2-ona, 5-(orto-clorofenil)-1-metil-7-  
nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, 5-(orto-  
bromofenil)-1-metil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepi-  
30 na-2-ona, 5-(orto-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1,3-di-  
hidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, 5-(para-clorofenil)-1

36 09 33



15

-metil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 1 de diciembre de 1.967, bajo el número - - 77237/67, 9 de diciembre de 1.967, N° 79166/67, 14 de di-  
ciembre de 1.967, N° 80322/67, 15 de diciembre de 1.967, -  
10 Números 80512 y 80513/67, 21 de diciembre de 1.967, N° -  
82273/67, 28 de diciembre de 1.967, N° 84.961/67, 10 de -  
enero de 1.968, N° 1501/68 y 11 de marzo de 1.968, N° - -  
16033/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del -  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

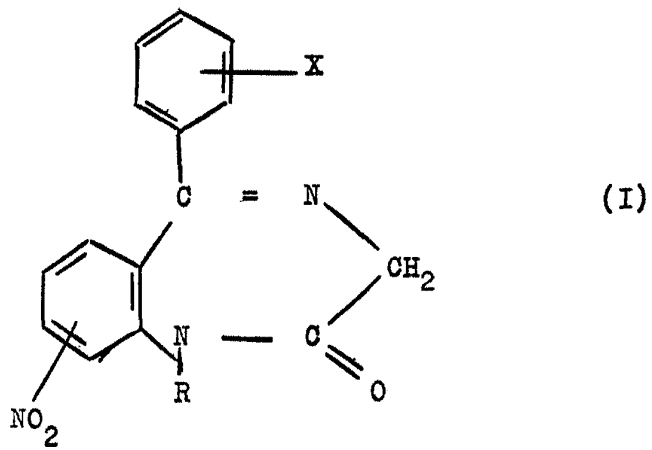
Los puntos de Invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25

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

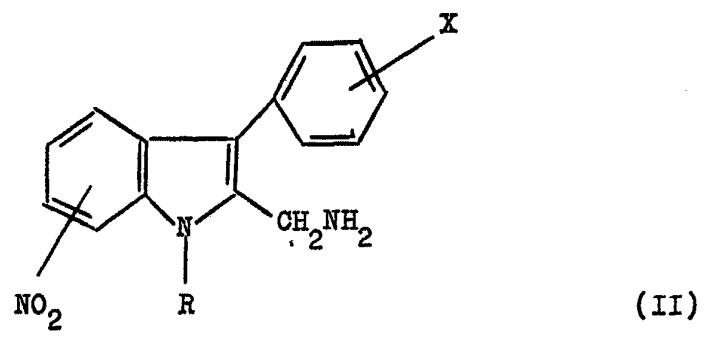
30

5  
10



en la que R significa un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y X significa un átomo de hidrógeno o halógeno, caracterizado por hacer reacción un derivado de 2-aminometilindol representado por la fórmula

20  
25



en la que R y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente, o su sal, con un agente oxidante.

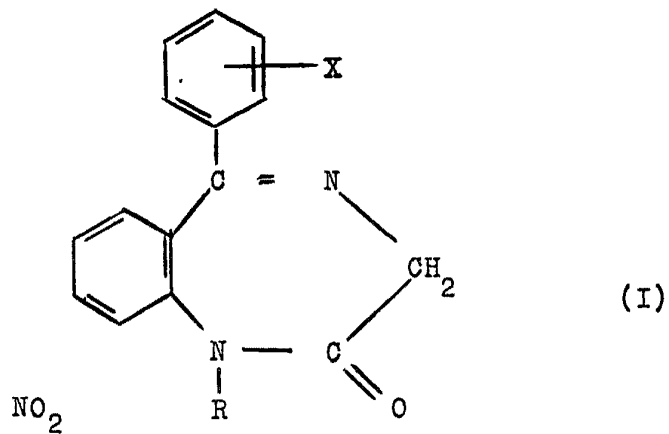
2º.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el agente oxidante es ácido crómico u ozono



3º.- Un procedimiento para producir un derivado de benzodiazepina representado por la fórmula

5

10

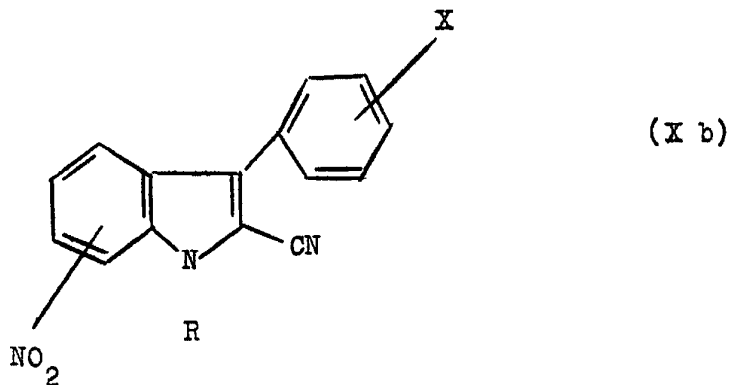


15

en la que R significa un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y X significa un átomo de hidrógeno o halógeno, o su sal, caracterizado por hacer reaccionar con un agente reductor un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula

20

25



30

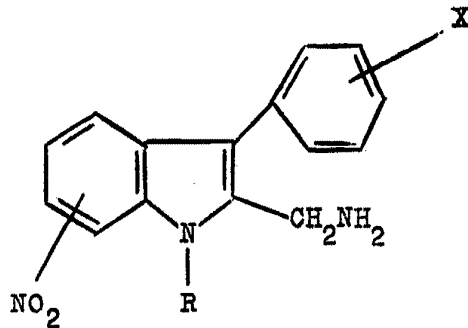
en la cual R y X tienen los mismos significados que se



10 5 ENE

han mencionado anteriormente, para preparar un derivado de 2-aminometilindol representado por la fórmula

5



(II)

10

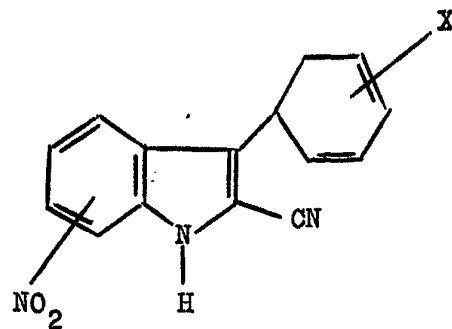
en la que R y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente, y a continuación hacer reaccionar con un agente oxidante el derivado de 2-aminometilindol así obtenido o su sal.

15

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el cual el agente reductor es diborano.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el cual el derivado de indol-2-carbonitrilo (X b), es preparado por tratamiento de un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula

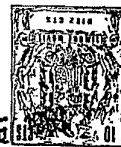
20



(X a)

25

30



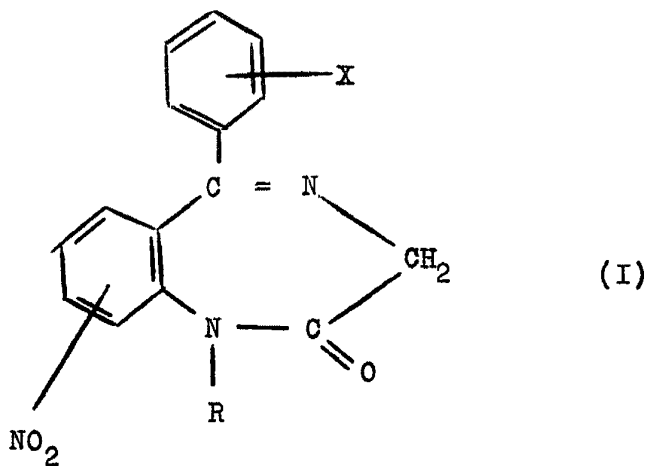
en la que X tiene el mismo significado que se ha menciona-  
do en la reivindicación 3ª, con un agente de alcoholi-  
cación.

5 6ª.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 5ª, en el cual el agente de alcoholación es dialco-  
hilsulfato o haluro de alcohol.

7ª.- Un procedimiento para producir un deriva-  
do de benzodiazepina representado por la fórmula

10

15

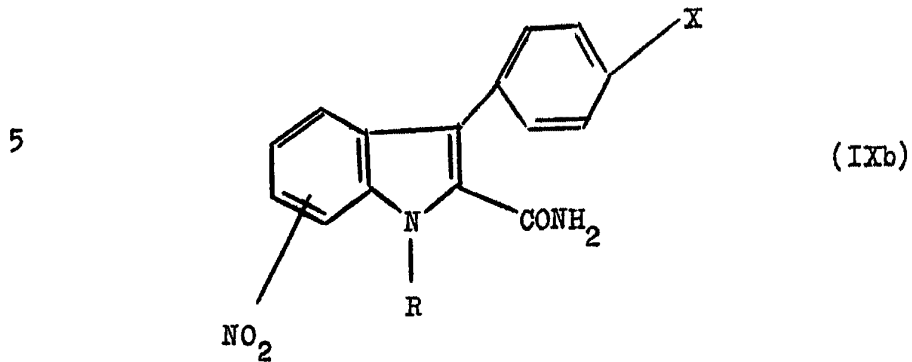


20

en la cual R significa un grupo alcoholo que tiene de 1  
a 4 átomos de carbono, y X significa un átomo de hidró-  
geno o halógeno, caracterizado por hacer reaccionar con -  
un agente de deshidratación un derivado de indol-2-carbo-  
xamida representado por la fórmula

25

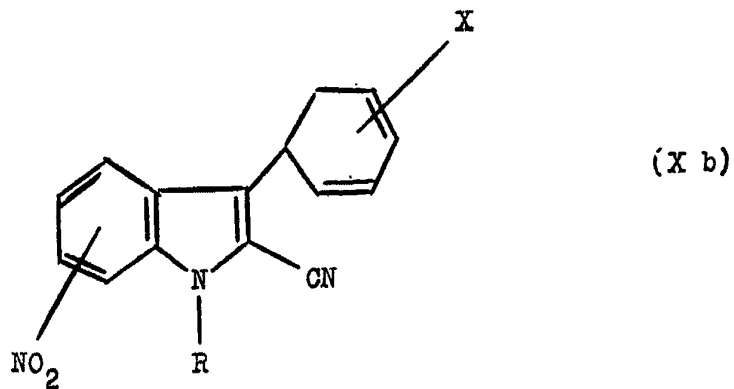
30



10

en la que R y X tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente, para preparar un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula

15



20

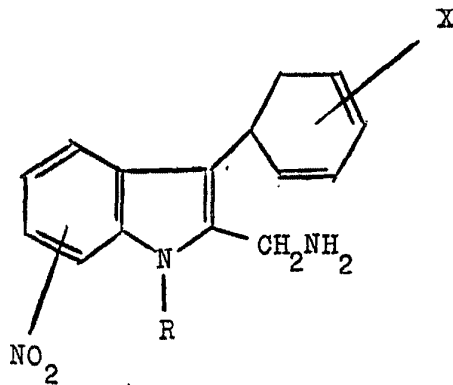
en la que R y X tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente, hacer reaccionar el derivado de indol-2-carbonitrilo así obtenido con un agente reductor para forma un derivado de 2-aminometilindol representado por la fórmula

30

15 ENE



5



(II)

10

en la que R y X tienen los mismos significados mencio-  
nados anteriormente, y a continuación, hacer reaccionar  
el derivado de 2-aminometilindol o su sal, con un agente  
oxidante.

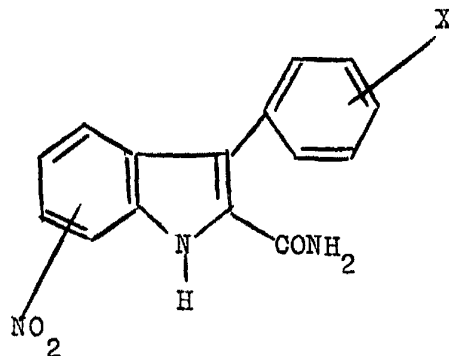
15

8º.- Un procedimiento según la reivindica- -  
ción 7ª, en el cual el agente de deshidratación es oxiclo-  
ruro de fósforo.

9º.- Un procedimiento según la reivindica- -  
ción 7ª, en el cual derivado de indol-2-carboxamida - -  
(IXb) es preparado tratando un derivado de indol-2-carbo-  
xamida representado por la fórmula

20

25



(IX a)

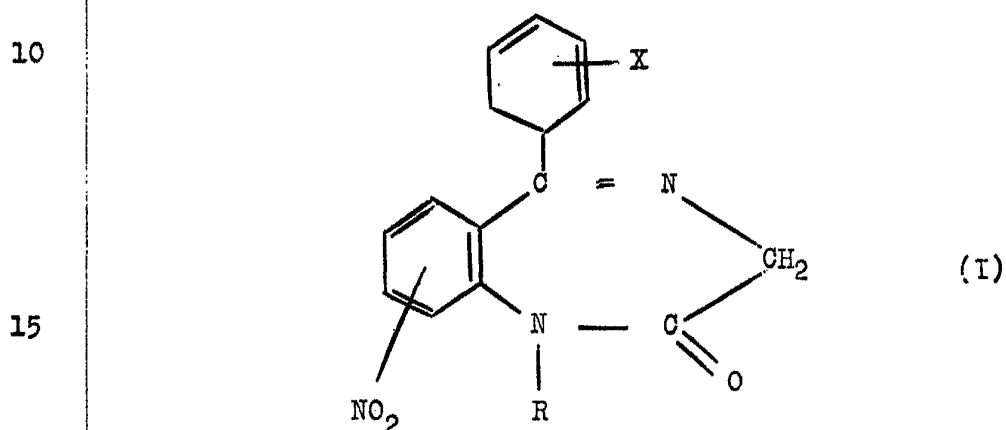
30



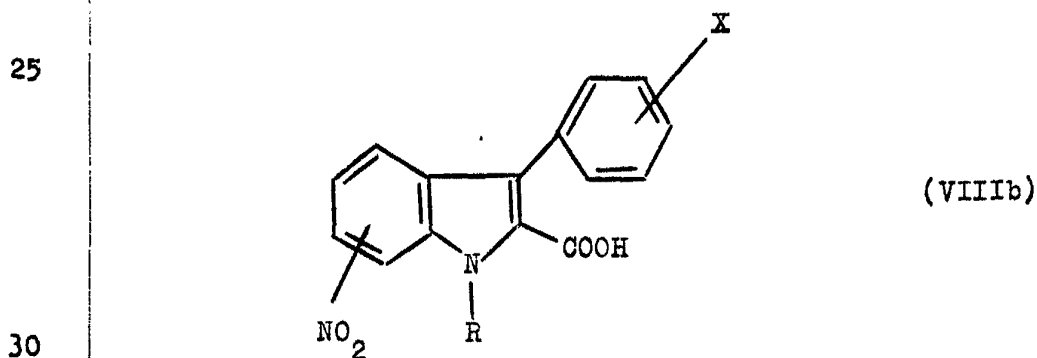
en que X tiene el mismo significado de la reivindicación 7ª, con un agente de alcoholación.

10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª, en el cual el agente de alcoholación es dialcohilsulfato o haluro de alcoholo.

11ª.- Un procedimiento para producir un derivado de benzodiazepina representado por la fórmula



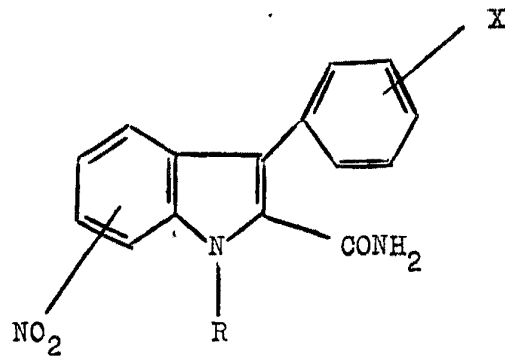
en la que R es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y X es un átomo de hidrógeno o halógeno, caracterizado por hacer reaccionar con amoníaco un derivado de indol-2-carboxílico representado por la fórmula





en la que R y X tienen los mismos significados mencio--  
nados anteriormente, o su derivado reactivo, para prepa--  
rar un derivado de indol-2-carboxamida representado por  
la fórmula

5

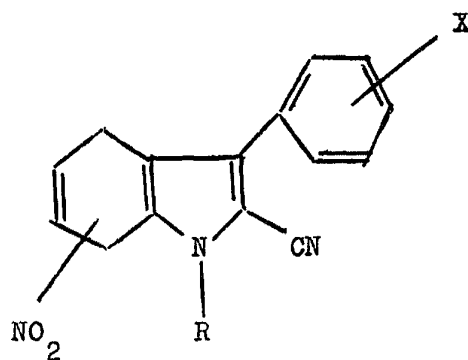


(IX b)

10

en la que R y X tienen los mismos significados menciona--  
dos anteriormente, hacer reaccionar dicho derivado de --  
indol-2-carboxamida con un agente de deshidratación para  
formar un derivado de indol-2-carbonitrilo representado --  
por la fórmula

15



(X b)

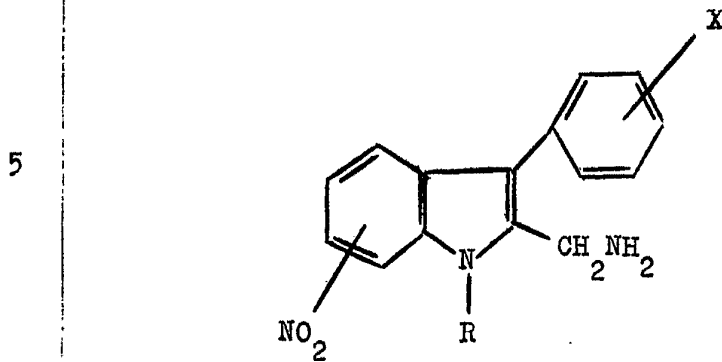
20

25

en la que R y X tienen los mismos significados menciona--  
dos anteriormente, hacer reaccionar el derivado indol-2--  
carbonitrilo así obtenido con un agente reductor para man--  
30 tener el derivado de 2-aminometilindol representado por --

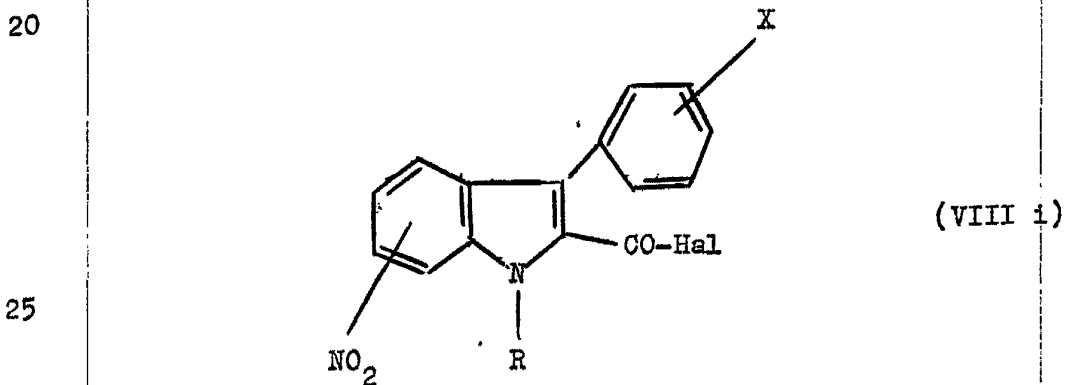


la fórmula



10 en la que R y X tienen los mismos significados mencio--  
nados anteriormente, y hacer reaccionar el derivado 2-  
aminometilindol así obtenido o su sal, con un agente oxi--  
dante.

15 12º.- Un procedimiento según la reivindica--  
ción 11º, en el cual el derivado reactivo del derivado --  
de ácido indol-2-carboxílico (VIII b) es un derivado de  
haluro de indol-2-carbonitrilo representado por la fór--  
mula



30 en la que R y X tienen los mismos significados mencio--  
nados anteriormente; y -Hal significa un átomo de haló--

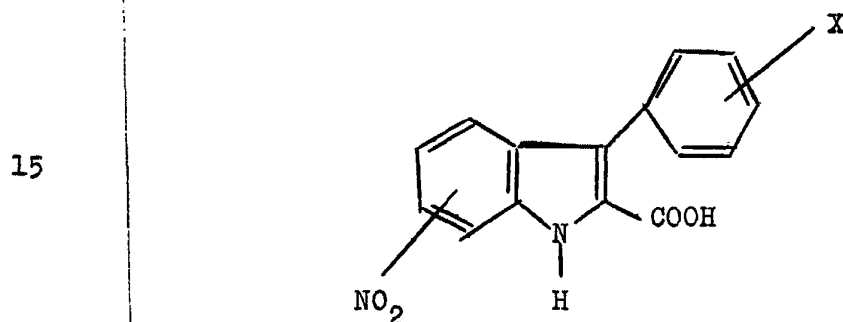


105 ENE.

geno, el cual es obtenido por reacción del derivado de --  
ácido indol-2-carboxílico (VIII b) con un agente de halo-  
genación.

5 13<sup>a</sup>.-- Un procedimiento según la reivindica- -  
ción 12<sup>a</sup>, en el cual el agente de halogenación es cloruro  
de tionilo.

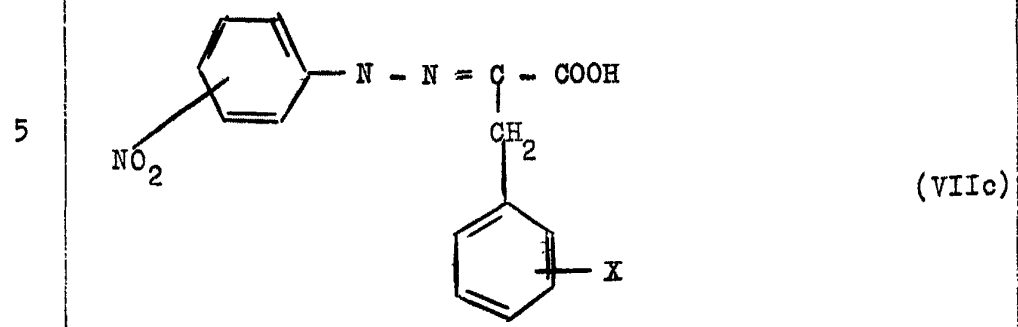
10 14<sup>a</sup>.-- Un procedimiento según la reivindica- -  
ción 11<sup>a</sup>, en el cual el derivado de ácido indol-2-carboxí-  
lico (VIII b) es preparado tratando un derivado de ácido  
indol-2-carboxílico, representado por la fórmula



20 em la que X tiene el mismo significado que se ha mencio-  
nado en la reivindicación 11<sup>a</sup>, con un agente de alcohila-  
ción.

25 15<sup>a</sup>.-- Un procedimiento según la reivindica- -  
ción 14<sup>a</sup>, en el cual el agente de alcoholación es dialco-  
hilsulfato.

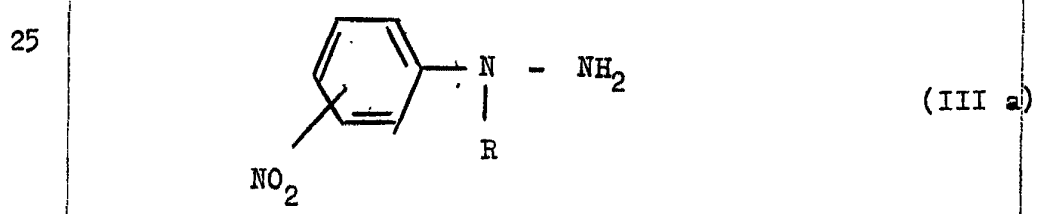
30 16<sup>a</sup>.-- Un procedimiento según la reivindica- -  
ción 11<sup>a</sup>, en el cual el derivado de ácido indol-2-carboxí-  
lico (VIII b) es preparado por reacción con un derivado -  
de fenilhidrazona representado por la fórmula



10 en la que R y X tienen los mismos significados de la reivindicación 11ª.

15 17ª.- Un procedimiento según la reivindicación 11ª, en el cual el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII b) es preparado tratando un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula - - (VIII c) con un agente de alcoholación en presencia de dos veces o más la cantidad equimolar de un agente de alcoholeno.

20 18ª.- Un procedimiento según la reivindicación 16ª, en el cual el derivado de fenilhidrazona (VII c) es preparado haciendo reaccionar un derivado de nitrofenilhidrazina representado por la fórmula

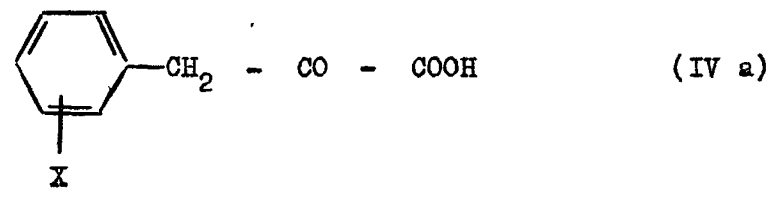


30

15  
15  
15

en la cual R tiene el mismo significado que en la reivindicación 16ª, con un derivado de ácido fenilpirúvico representado por la fórmula

5



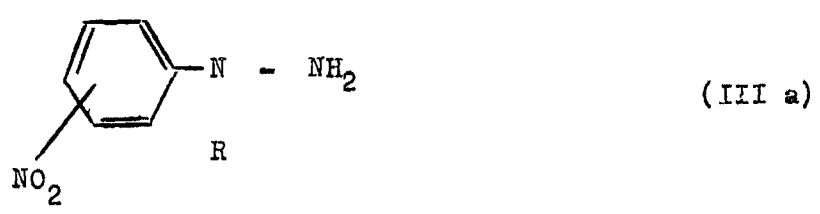
10

en la cual X tiene el mismo significado que en la reivindicación 16ª.

15

19ª.- Un procedimiento según la reivindicación 11ª, en el cual el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII b) es preparado haciendo reaccionar un derivado de nitrofenilhidrazina, representado por la fórmula

20

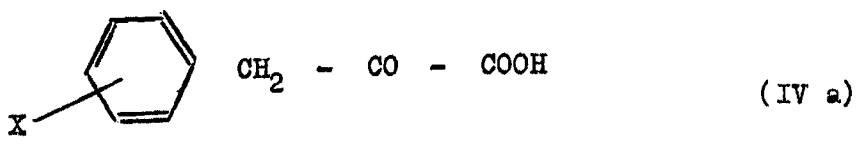


25

en la cual R tiene el mismo significado que en la reivindicación 11ª, con un derivado de ácido fenilpirúvico representado por la fórmula

30

5

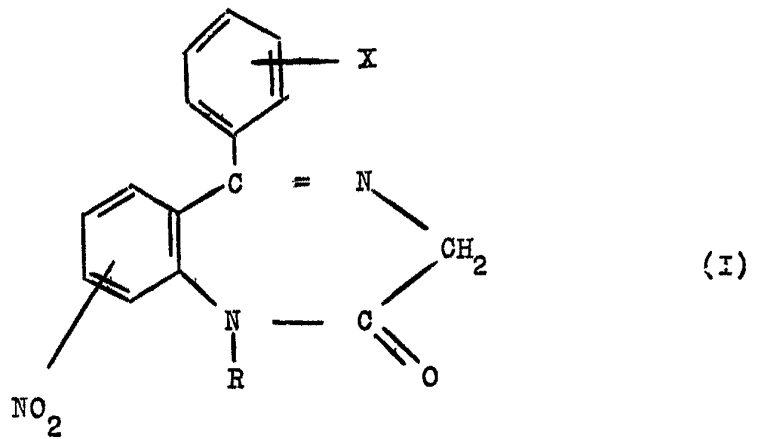


en la que X tiene el mismo significado que en la reivindicación 11ª.

10

20ª.- Un procedimiento para producir un derivado de benzodiazepina representado por la fórmula

15



20

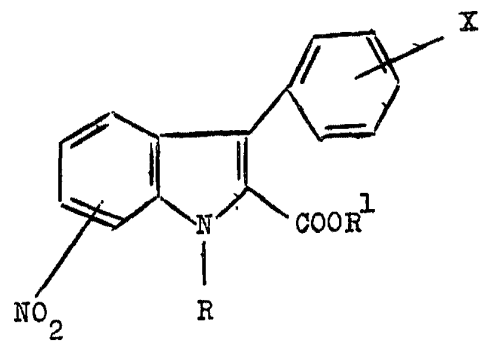
en la que R significa un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y X significa un átomo de hidrógeno o halógeno, caracterizado por convertir un derivado de ácido indol-2-carboxílico, representado por la fórmula

25

3A0



5

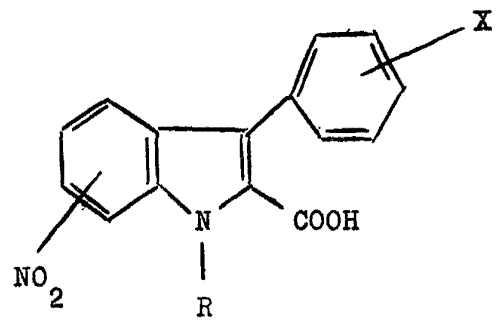


(VIIIa)

10

en la que R y X tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente ; y R<sup>1</sup> es un grupo alcohólico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en un derivado de ácido indol-2-carboxílico, representado por la fórmula

15



(VIIIb)

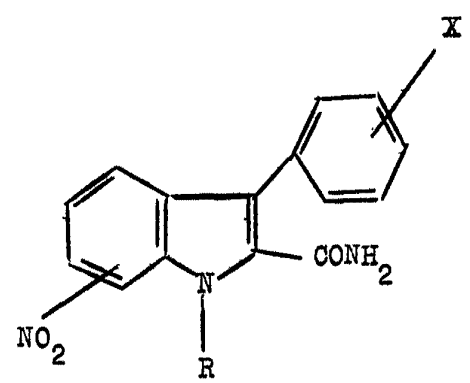
20

en la que R y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico así obtenido, o su derivado reactivo, con amoníaco para preparar un derivado de indol-2-carboxamida representado por la fórmula

25

30

5



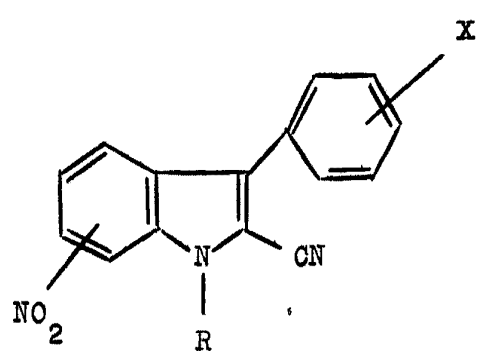
(IX b)

10

en la que R y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente, hacer reaccionar el derivado de indol-2-carboxamida con un agente de deshidratación para formar un derivado de indol-2-carbonitrilo, representado por la fórmula

15

20



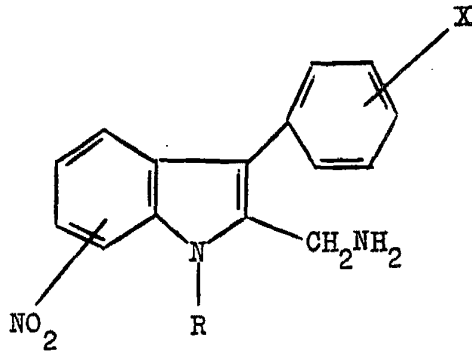
(X b)

25

en la que R y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente, hacer reaccionar dicho derivado de indol-2-carbonitrilo con un agente reductor para preparar un derivado de 2-aminometilindol, representado por la fórmula

30

5



(II)

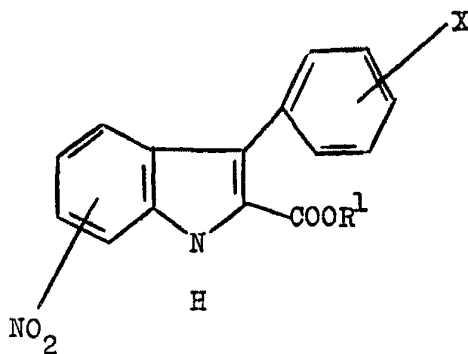
10

en la que R y X tienen los mismos significados menciona-  
dos anteriormente, y a continuación, hacer reaccionar el  
derivado mencionado de 2-aminometilindol con un agente --  
oxidante.

15

21<sup>a</sup>.-- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 20, en el cual el derivado de ácido indol-2-carboxí-  
lico (VIIIa) es preparado tratando un derivado de ácido --  
indol-2-carboxílico representado por la fórmula

20



(VIIIc)

25

en la que X y R<sup>1</sup> tienen los mismos significados que --  
en la reivindicación 20<sup>a</sup>, con un agente de alcoholación.

30

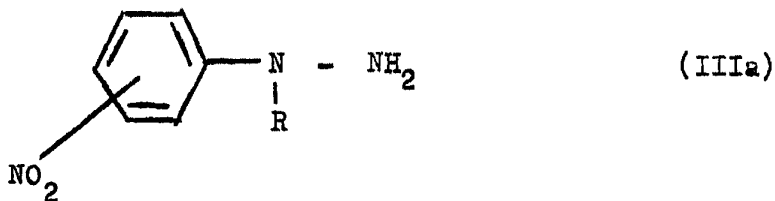
22<sup>a</sup>.-- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 21<sup>a</sup>, en el cual el agente de alcoholación es dialco-



hilsulfato o haluro de alcoholo.

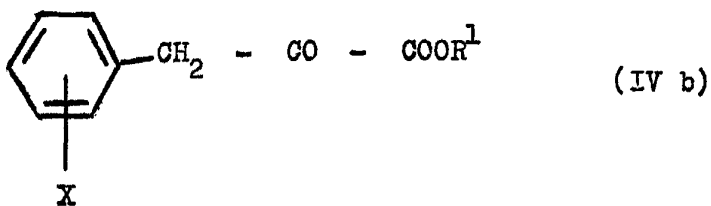
23<sup>o</sup>.-- Un procedimiento según la reivindicación 20<sup>a</sup>, en el cual el derivado de ácido indol-2-carboxílico (VIII a) es preparado haciendo reaccionar un derivado de nitrofenilhidrazina, representado por la fórmula

5



en la que R tiene el mismo significado que en la reivindicación 20<sup>a</sup>, con un derivado de ácido fenilpirúvico, representado por la fórmula

15



en la que X y R<sup>1</sup> tienen los mismos significados que en la reivindicación 20<sup>a</sup>.

25

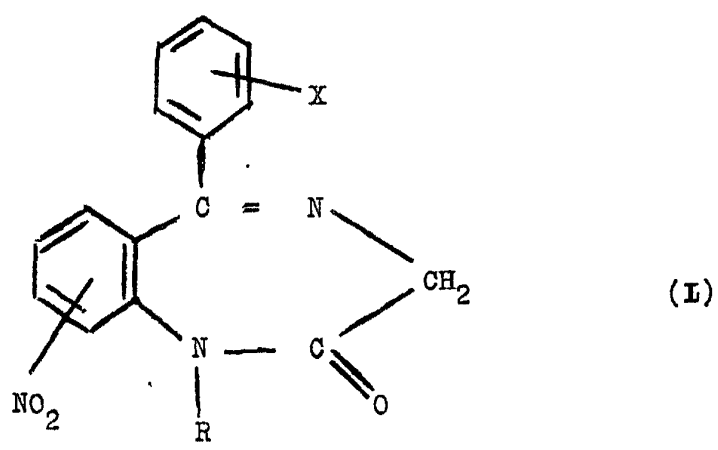
24<sup>o</sup>.-- Un procedimiento para producir un derivado de benzodiazepina representado por la fórmula

30



5

10

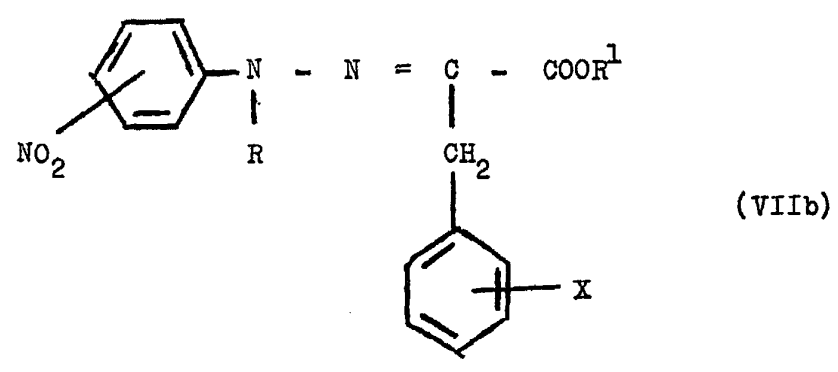


15

en la que R significa un grupo de alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y X significa un átomo de hidrógeno o halógeno, caracterizado por hacer reaccionar con un ácido un derivado de fenilhidrazona, representado por la fórmula

20

25

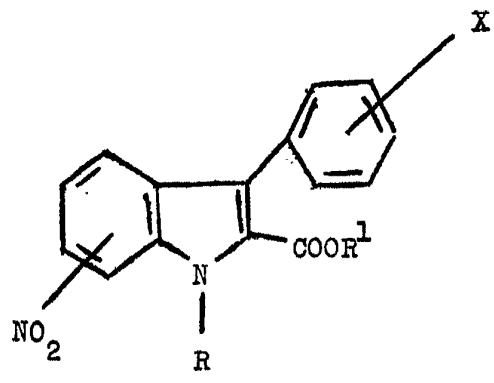


30

en la que R y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente; y R<sup>1</sup> significa un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para formar un derivado --

de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula

5

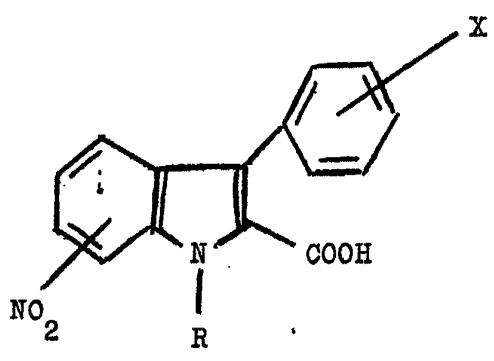


(VIIIa)

10

en la que R, R<sup>1</sup> y X tienen los mismos significados - -  
mencionados anteriormente, convertir el ácido indol-2-  
carboxílico en un derivado de ácido indol-2-carboxílico -  
representado por la fórmula

15



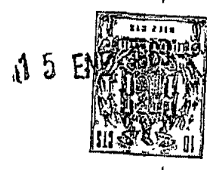
(VIIIb)

20

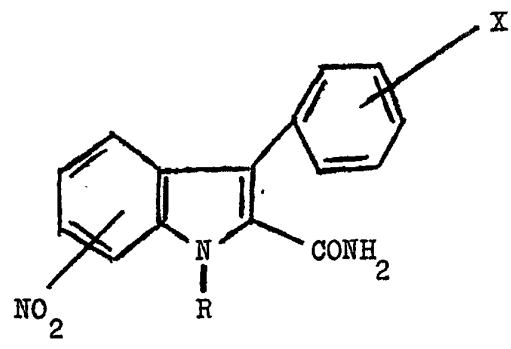
25

en la que R y X tienen los mismos significados menciona-  
dos anteriormente, hacer reaccionar el derivado de ácido  
indol-2-carboxílico, o su derivado reactivo, con amoníaco  
para preparar un derivado de indol-2-carboxamida, repre-  
sentado por la fórmula

30



5

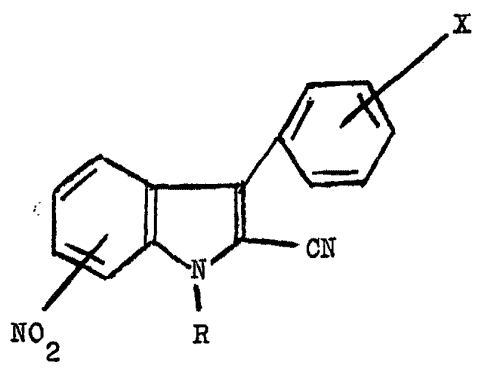


(IX b)

10

en la que R y X tienen los mismos significados menciona-  
 dos anteriormente, hacer reaccionar el derivado de indol-  
 -2-carboxamida con un agente de deshidratación para formar  
 un derivado de indol-2-carbonitrilo representado por  
 la fórmula

15



(X b)

20

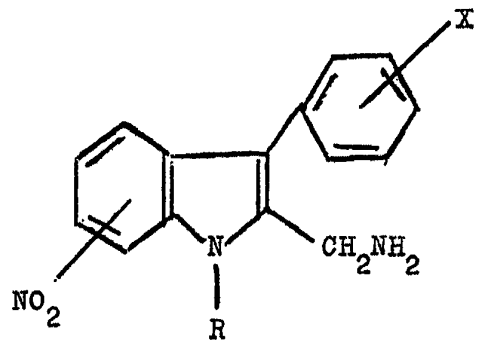
25

en la que R y X tienen los mismos significados mencio-  
 nados anteriormente, hacer reaccionar el derivado de in-  
 dol-2-carbonitrilo con un agente reductor para preparar --  
 un derivado de 2-aminometilindol, representado por la --  
 fórmula

30



5



(II)

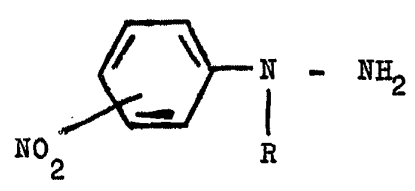
10

en la que R y X tienen los mismos significados mencionados anteriormente, y a continuación hacer reaccionar el derivado de 2-amino-metilindol o su sal, con un agente oxidante.

15

25<sup>o</sup>.-- Un procedimiento según la reivindicación 24<sup>a</sup>, en el cual el derivado de fenilhidrazona (VIIb) es preparado por reacción de un derivado de nitrofenilhidrazina, representado por la fórmula

20



(III a)

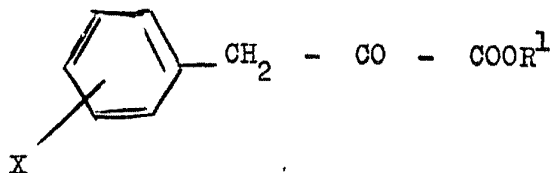
25

en la que R tiene el mismo significado que en la reivindicación 24<sup>a</sup>, con un derivado de ácido fenilpirúvico representado por la fórmula

30



5



(IV b)

en la que R<sup>1</sup> y X tienen los mismos significados que en la reivindicación 24ª.

10

26ª.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina.

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

14

Esta Memoria consta de ochenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 FEB 1969

P.A.

Alfredo de Echeburu  
Por Poder

20

25

30