P.- 40.165

Pos 15 791
Sumitomo

361194

TECNICA
C 07
D

Memoria descriptiva

24 ENE. 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD.

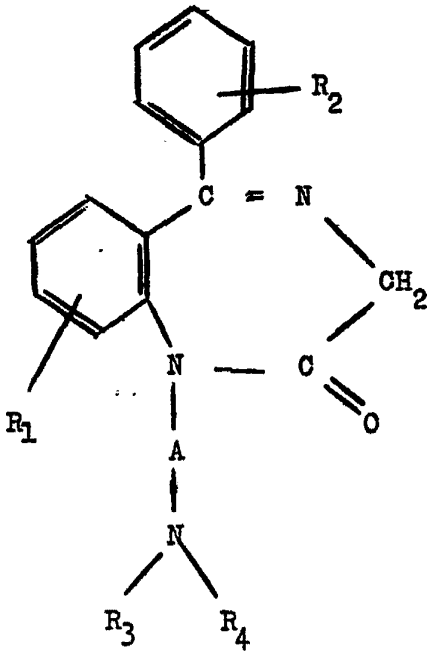
entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZO DIAZEPINA 1-SUSTITUIDOS" (Clase Internacional -- C07d A61k)

69

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina 1-sustituídos. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento nuevo para preparar derivados de benzodiazepina 1-sustituídos, y sales de los mismos, representados por la fórmula general:



(I)

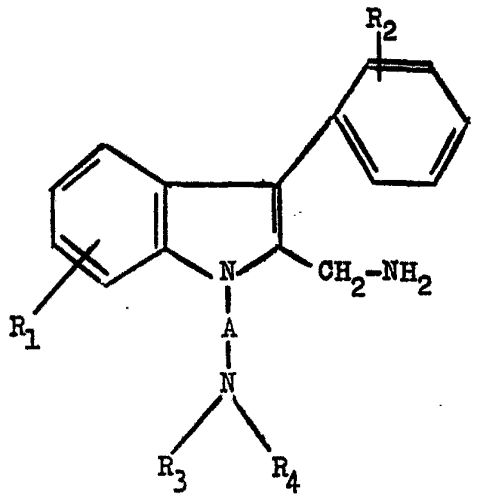
donde A significa un grupo alquileno inferior de cadena recta o de cadena ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R^1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcohilo halogenado; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo infe-

rior; y R_4 significa un grupo alcohilo inferior; con tal que R_3 y R_4 puedan formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituído junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pudiendo contener dicho anillo heterocíclico ulteriormente un hetero-átomo.

En el compuesto representado por la indicada -- fórmula general (I), el átomo de halógeno comprende los - átomos de cloro, bromo, yodo y flúor; el grupo alcohilo incluye grupos alcohilo de cadena recta o de cadena ramificada; el grupo alcohilo inferior incluye, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y butilo terciario; el grupo alcoxi inferior incluye, -- por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y butoxi terciario; y el grupo alcohilo - halogenado es preferiblemente un grupo trifluorometilo, - por ejemplo. A representa un grupo alquileno de cadena recta o de cadena ramificada que tiene 1-5 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, los grupos metileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, trimetileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno y 2-etiltrimetileno. En el caso de que R_4 y R_5 formen un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno, el grupo heterocíclico es, - por ejemplo, un grupo pirrolidino, piperidino o morfolino, o un derivado sustituído de los mismos. Como sustituyente es preferible un grupo alcohilo, por ejemplo, un -- grupo metilo o etilo; un grupo hidroxialcohilo, por ejemplo un grupo hidroxietilo; un grupo alcoxialcohilo, por ejemplo un grupo etoxietilo; o un grupo alqueniloxialcohilo, por ejemplo, un grupo viniloxietilo, Grupos heterocíclicos ventajosos son, por ejemplo, los grupos pirroli-

dino, piperidino, piperazino, alcohil-bipiperazino, alcohiloxialcohil-piperazino, alcohiloxialcohilpiperazino y -morfolino.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina 1-sustituídos, y sales de los mismos, representados por la indicada fórmula general (I) tratando con un agente oxidante adecuado un derivado 1-sustituído de 2-aminometil-indol,-o una sal del mismo, representado por la fórmula general



(II)

donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido arriba - en la fórmula (I).

Los derivados de benzodiazepina 1-sustituídos - representados por la fórmula (I) poseen notables efectos como tranquilizantes, relajadores musculares, antiespasmódicos e hipnóticos, teniendo una gran importancia como - medicamentos.

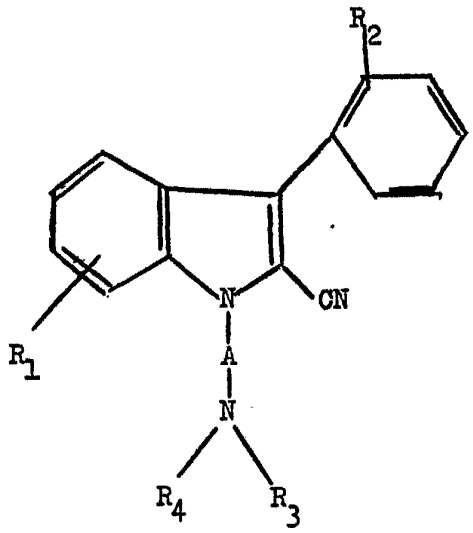
Hasta ahora se han descrito unos cuantos procedimientos para producir estos derivados de benzodiazepi--

24 EN

na. Por ejemplo, es conocido el procedimiento de obtención de los derivados de benzodiazepina 1-sustituídos por síntesis de la 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona 1-insustituída y alcohilación subsiguiente del compuesto con metóxido de sodio y diversos haluros de aminoalcohilo, o por reacción de la 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona 1-insustituída con un haluro de haloalcohilo tal como el 1-bromo-3-cloropropano para efectuar la haloalcohilación y hacer reaccionar luego el compuesto 1-haloalcohilado resultante con una amina. [L. H. Sternbach y otros, J. Med. Chem., pág. 815, (1965)].

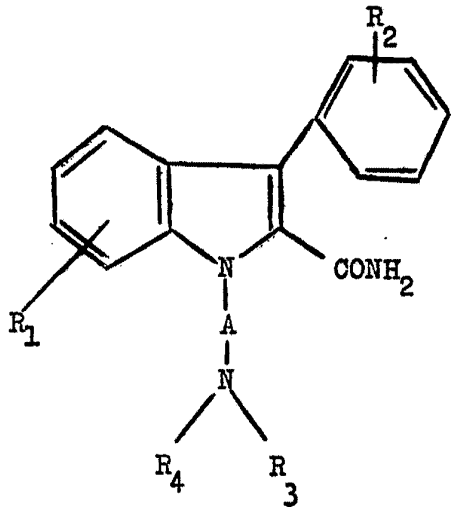
Contrariamente a estos procedimientos, se ha encontrado, inesperadamente, que pueden prepararse derivados de benzodiazepina de la fórmula (I) de manera fácil y económica con altos rendimientos y de alta pureza por reacción de un derivado de 2-aminometil-indol que tiene la fórmula (II), o una sal del mismo, con un agente oxidante apropiado. Un tal procedimiento para convertir un compuesto de un anillo de 5 miembros en un compuesto de un anillo de 7 miembros por una reacción de expansión del anillo no se ha descrito ni se ha sugerido hasta ahora en la bibliografía. Así pues, este procedimientos nuevo y útil difiere acusadamente de los métodos conocidos y constituye una mejora de los mismos.

Los derivados de 2-aminometil-indol de la fórmula (II) que se emplean en la presente invención son compuestos nuevos. Se preparan fácilmente por reducción de derivados de indol-2-carbonitrilo que tienen la fórmula



(III)

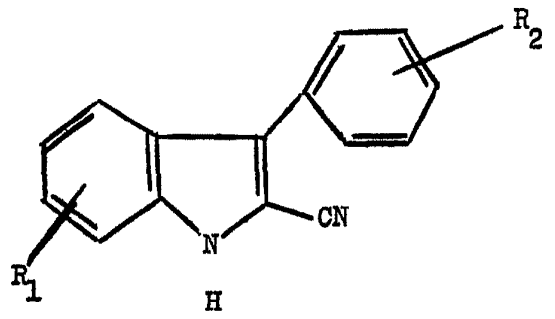
donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente, o de derivados de indol-2-carboxamida que tienen la fórmula



(IV)

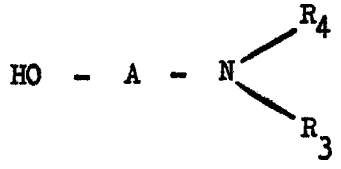
donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente. Tanto los derivados de la fórmula (III) como los de la fórmula (IV) son compuestos nuevos.

Los nuevos derivados de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (III) se obtienen con facilidad y con altos rendimientos, bien sea sometiendo los derivados de carboxemida de la fórmula (IV) a una reacción de deshidratación, o condensando los derivados N-no-sustituídos de indol-2-carbonitrilo de la fórmula



(V)

donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados mencionados anteriormente, con ésteres reactivo de amino-alcoholes representados por la fórmula

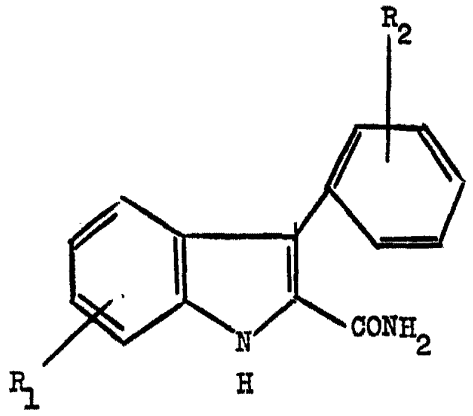


(VI)

donde A, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente.

Los compuesto de la fórmula (IV) mencionados —

anteriormente son también nuevos, y se preparan por reacción de las correspondientes indol-2-carboxamidas N-no-sustituídas de la fórmula

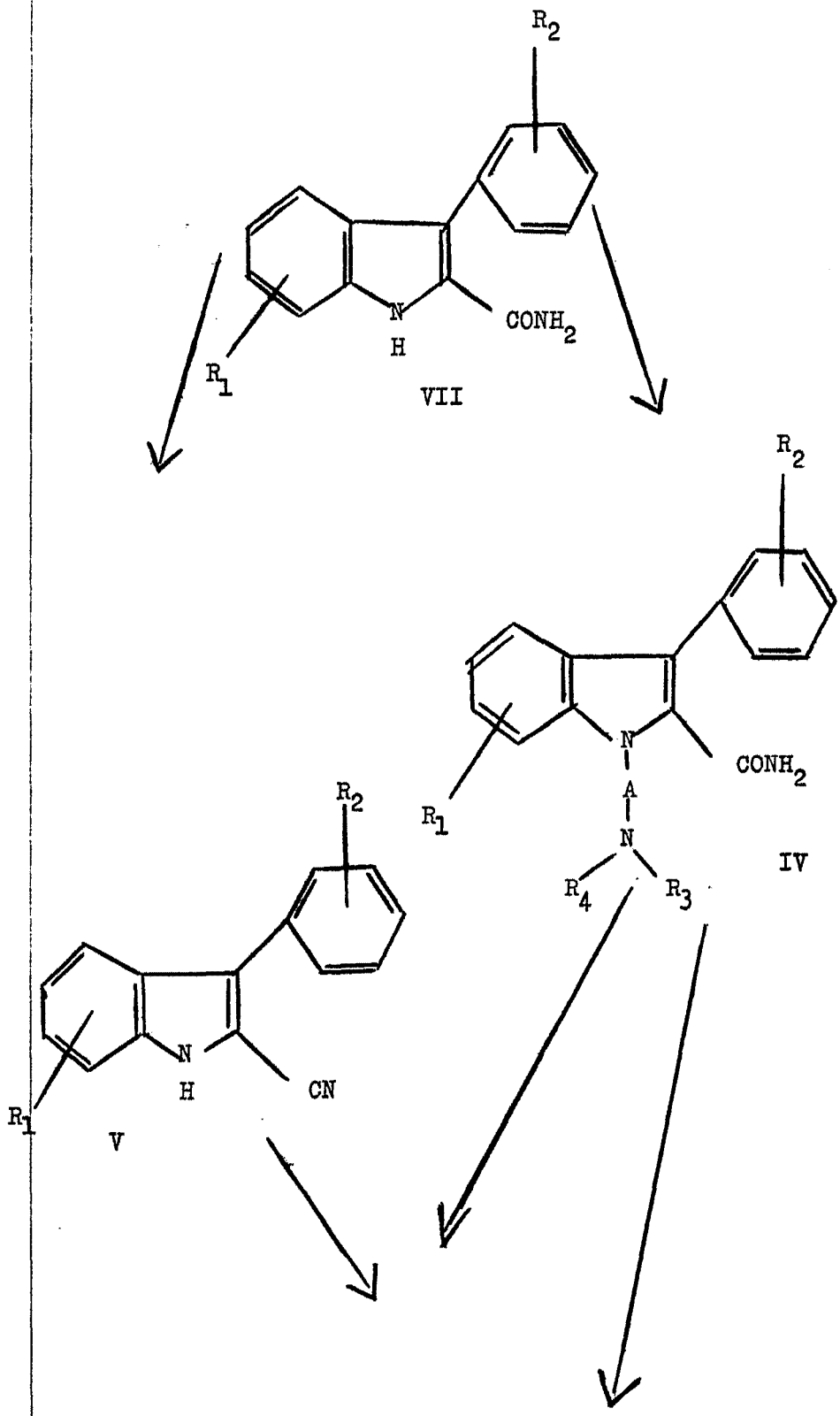


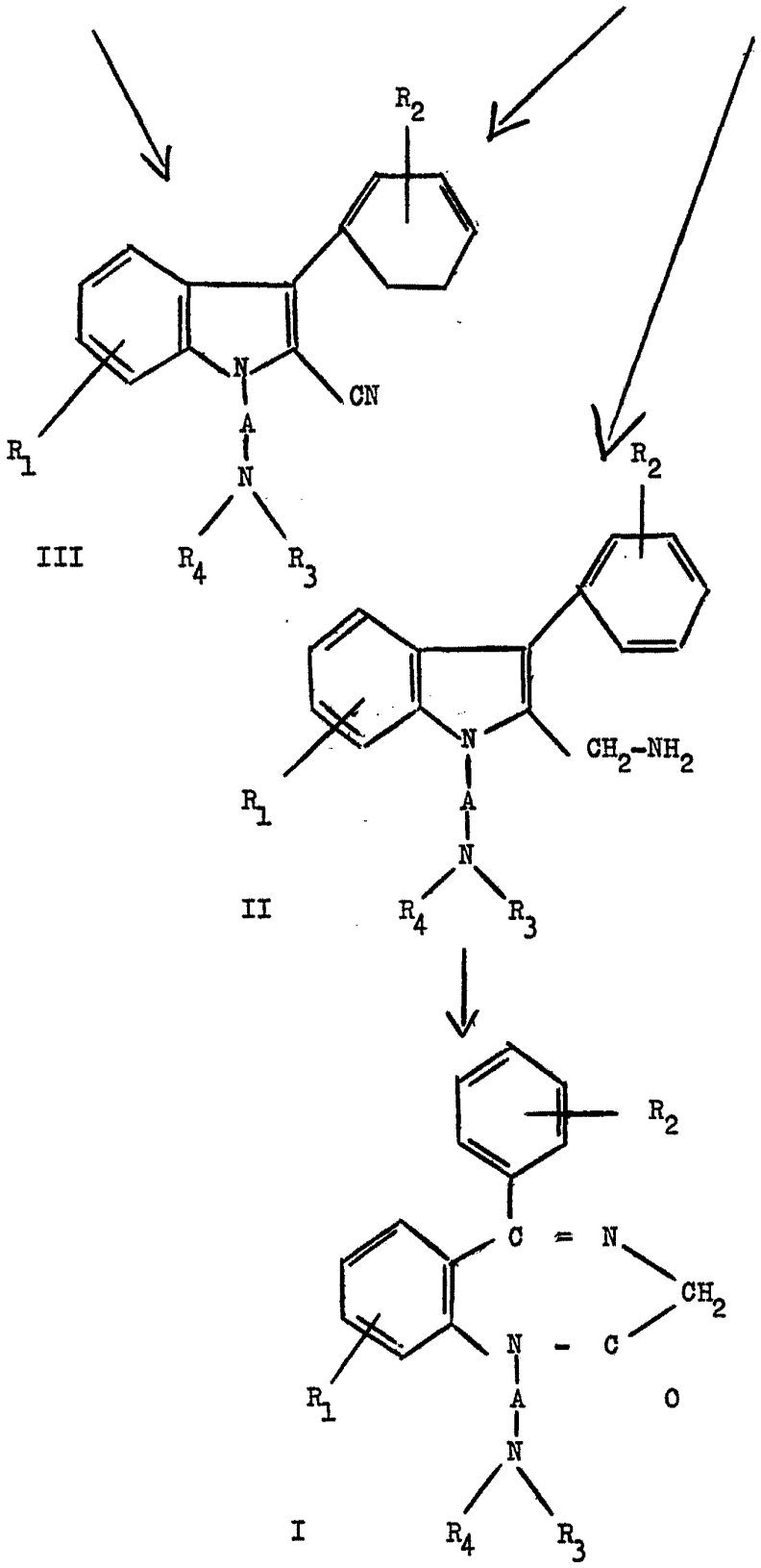
(VII)

donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que se han indicado anteriormente con los ésteres reactivos de amino-alcoholes que tienen la fórmula (VI), arriba mencionados. Además, los compuestos de la fórmula (V) son también nuevos, y pueden obtenerse sometiendo los derivados de indol-2-carboxamida de la fórmula (VII) a una reacción de deshidratación.

De acuerdo con la presente invención, el método para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I) puede representarse, en general, por el siguiente esquema de reacción:

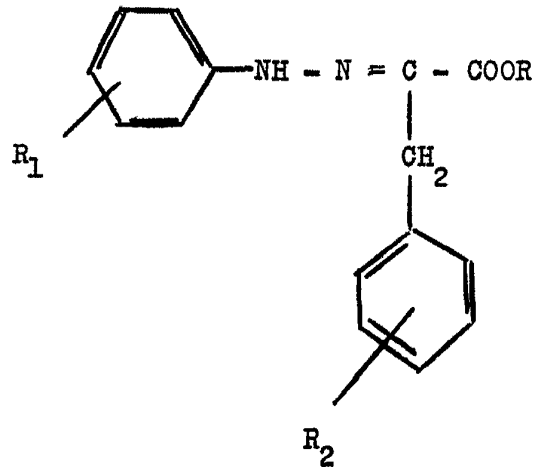
24 EN



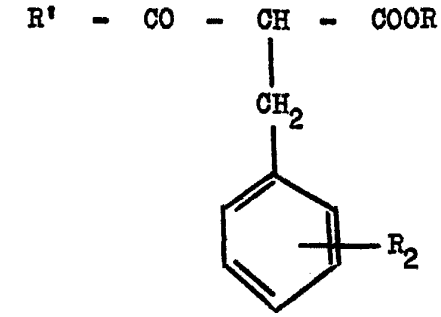

R2
CN
R1
A
N
R4
R3
III
R2
CH2-NH2
R1
A
N
II
R4
R3
R2
C = N
CH2
N - C
R1
A
O
N
I
R4
R3

17-1-69

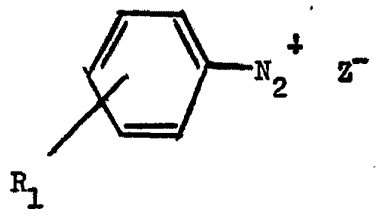
Los derivados de indol-2-carboxamida de la fórmula (VII), que son compuestos iniciales o de partida en el presente procedimiento, se preparan por reacción, de acuerdo con un procedimiento ordinario, de los ácidos carboxílicos correspondientes o de sus derivados reactivos - con amoníaco para formar amidas. Los ácidos carboxílicos pueden prepararse por ciclación de derivados de fenilhidrazona de la fórmula



donde R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente, y R representa un grupo alcohilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo bencilo, los cuales se obtienen, por ejemplo, bien sea por reacción de los compuestos correspondientes del ácido fenilpirúvico con compuestos de fenilhidrazina o sales de los mismos, o por reacción de derivados de ésteres de β-ceto-ácidos de la fórmula



donde R' representa un grupo alcohilo que tiene 1-4 átomos de carbono; y R_2 es como se define anteriormente, con sales de bencenodiazonio de la fórmula



donde Z representa un átomo de halógeno, y R_1 es como se ha definido anteriormente.

La preparación de las indol-2-carboxamidas de la fórmula (VII) se describió con detalle en nuestra Solicitud de Patente para los Estados Unidos Núm. de Serie 725195 (Núm. BBA-7), asimismo pendiente.

Todos estos procedimientos tienen lugar fácilmente y dan los productos buscados con altos rendimientos, por lo que dichos procedimientos son muy ventajosos en la práctica.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para preparar derivados de ben

24 FMC

zodiazepina tratando los derivados 1-sustituídos de 2-aminometilindol de la fórmula (II) con un agente oxidante adecuado.

Otro objeto es proporcionar un procedimiento nuevo para preparar sales de derivados de benzodiazepina por tratamiento de los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I) con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o con un ácido orgánico tal como los ácidos maleico, fumárico, succínico, fórmico o acético.

Un objeto ulterior es proporcionar un procedimiento para preparar nuevos derivados de indol.

Otros objetos de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción que sigue.

Para conseguir los objetos anteriores, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I) que comprende la reacción de un derivado de 2-aminometilindol representado por la fórmula (II), o una sal del mismo, con un agente oxidante.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir sales de derivados de benzodiazepina de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-aminometilindol de la fórmula (II), o una sal del mismo, con un agente oxidante para producir un derivado de benzodiazepina de la fórmula (I), y hacer reaccionar luego dicho derivado de benzodiazepina con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, o fosfórico, o con un ácido orgánico tal como ácido maleico, fumárico, succínico, fórmico, o acético.

Los procedimientos de la siguiente invención se llevan a cabo mediante una reacción de expansión del anillo desde anillos de indol a anillos de benzodiazepina. - Tal reacción es nueva y no ha sido descrita hasta ahora - en la bibliografía.

En la preparación de los derivados de benzodiazepina de acuerdo con esta invención, se hacen reaccionar con un agente oxidante apropiado derivados de 2-aminometilindol representados por la fórmula (II), o sales de - los mismos. El agente oxidante para este procedimiento - incluye, por ejemplo, ozono, peróxido de hidrógeno, perácidos (por ejemplo ácidos perfórmico, peracético y perbenzoico), ácido crómico, permanganato potásico, y dióxido de manganeso, pero no está limitado a los compuestos - citados. Generalmente, la reacción transcurre con facilidad a la temperatura ambiente, pero la temperatura puede ser más alta o más baja en caso necesario para mantener - el deseado control de la reacción. El agente oxidante - es, preferiblemente, ácido crómico u ozono. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente - te. La elección del disolvente depende del agente oxidante empleado, y se selecciona de entre el grupo constituído por agua, acetona, tetracloruro de carbono, ácido acético, ácido sulfúrico y similares. El agente oxidante se utiliza en la cantidad estequiométrica o en mayor proporción. La temperatura de reacción varía dependiendo del - agente oxidante empleado.

Cuando la oxidación se lleva a cabo mediante el uso de ácido crómico en presencia de ácido acético, es - preferible que el ácido crómico se utilice en una cantidad

igual a 2 ó 3 veces la cantidad equimolar y que la reacción pueda efectuarse a la temperatura ambiente. Se disuelve o se pone en suspensión en el disolvente un derivado de 2-aminometilindol, y se añade el agente oxidante a la solución o suspensión con agitación. Generalmente, la reacción termina en unas 24 horas.

Cuando la oxidación se efectúa con empleo de ozono, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura ambiente. Se disuelve o pone en suspensión en el disolvente tal como ácido fórmico, ácido acético, tetracloruro de carbono o similares un derivado de 2-aminometilindol, y se hace borbotear oxígeno ozonizado en la solución o suspensión con agitación.

El derivado deseado de benzodiazepina puede separarse de la mezcla de reacción en forma bruta por extracción, con o sin neutralización previa, y por evaporación a sequedad. El producto se purifica además, si se desea, por recristalización a partir de un disolvente adecuado tal como etanol, isopropanol o similares de una manera normal.

El derivado de benzodiazepina 1-sustituído obtenido de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado puede aislarse también en forma de una sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral tal como acido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o crómico, o un ácido orgánico tal como ácido maleico, fumárico, succínico, fórmico o acético.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se producen derivados de benzodiazepina y sales de adición de ácido de los mismos tales como los que

se muestran a continuación.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-fluoro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-(m-nitrofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-(p-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilaminoetil)-5-(p-bromofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-fenil-7-bromo-1,3-di-

24 ENE

hidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-fenil-7-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-fenil-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-1,3-benzodiazepina-2-ona.

1-(3'-metilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(3'-dimetilaminopropil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(3'-dimetilaminopropil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(3'-dimetilaminopropil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(3'-dimetilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(3'-dietilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dimetilamino-1'-metiletil)-5-fenil-7-cloro-1,3-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-pirrolidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-piperidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-morfolinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihi-

dro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-(o-nitrofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-dietilaminoetil)-5-(p-toluil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(2'-piperidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-(3'-piperazinopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)propil]-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)propil]-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

1-[3'-(4"-[2"-etoxietil]-1"-piperazinil)-propil]-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Seguidamente, se explica abajo el procedimiento para preparar los compuestos de 2-aminometilindol de la fórmula (II).

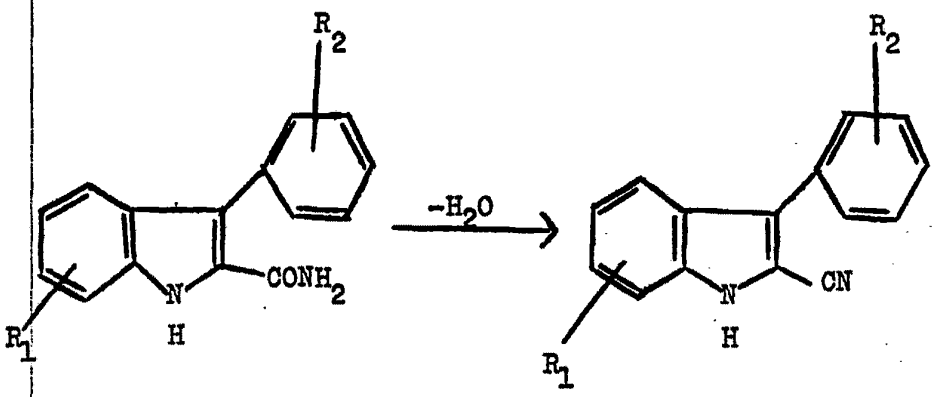
El procedimiento para preparar los compuestos anteriores se divide en dos procedimientos, empleando como materiales de partida los derivados de indol-2-carboxamida de la fórmula (VII), como se muestra en el citado

esquema de reacción.

Un procedimiento comprende las etapas de someter los derivados de indol-2-carboxamida a una reacción de deshidratación para formar derivados de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (V), condensar dichos derivados de carbonitrilo con los ésteres reactivos de aminoalcoholes de la fórmula (VI), y reducir luego los derivados resultantes 1-sustituídos de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (III).

El otro procedimiento comprende las etapas de condensar los derivados de carboxamida de la fórmula (VII) con ésteres reactivos de amino-alcoholes de la fórmula (VI), y reducir luego directamente los derivados 1-sustituídos de indol-2-carboxamida resultantes de la fórmula (IV), o bien someter dichos derivados de carboxamida de la fórmula (IV) a una reacción de deshidratación y reducir luego los derivados resultantes de carbonitrilo de la fórmula (III).

De acuerdo con el procedimiento anterior, los derivados de indol-2-carboxamida de la fórmula (VII) pueden convertirse con altos rendimientos en los correspondientes derivados de carbonitrilo de la fórmula (V).



(VII) (V)

En la práctica del procedimiento anterior, el derivado de indol-2-carboxamida de la fórmula (VII) se calienta en presencia de un agente deshidratante, para formar el derivado de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (V). Utiles como agentes deshidratantes son, por ejemplo, haluros de fósforo tales como oxicloruro de fósforo, tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo, o cloruros de ácido, tales como cloruro de -p-toluensulfonilo, cloruro de metilsulfonilo, cloruro de acetilo, cloruro de tionilo, cloruro de benzoílo y cloruro de carbobenzoxilo. Estos se utilizan en presencia o en ausencia de un disolvente inerte.

De acuerdo con el procedimiento arriba indicado, se producen los siguientes derivados de indol-2-carbonitrilo:

3-fenilindol-2-carbonitrilo.

3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

24 ENE

3-fenil-5-nitroindol-2-carbonitrilo.

3-fenil-5-trifluorometilindol-2-carbonitrilo.

3-fenil-7-cloroindol-2-carbonitrilo.

(o-nitrofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

3-(p-toluil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

(m-nitrofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

(p-clorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

3-(p-bromofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

3-fenil-5-cloro-7-metiltioindol-2-carbonitrilo.

3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

(o-clorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

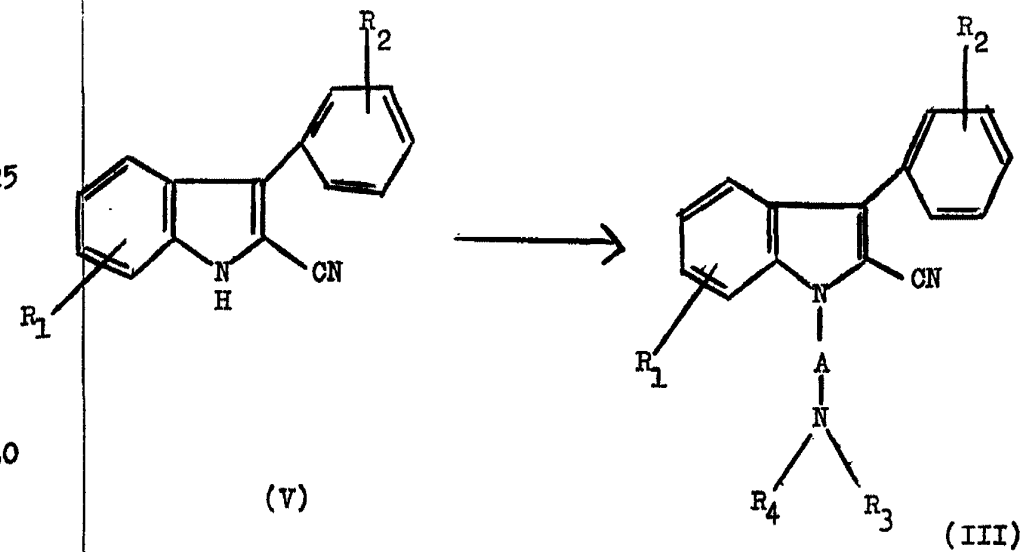
(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

(o-fluorofenil)-5-bromoindol-2-carbonitrilo.

3-fenil-5-metilindol-2-carbonitrilo.

3-fenil-5metoxiindol-2-carbonitrilo.

Los indol-2-carbonitrilos de la fórmula (V) así obtenidos se condensan con los ésteres reactivos de los -amino-alcoholes de la fórmula (VI), por cuyo procedimiento se pueden obtener fácilmente los derivados 1-sustituídos de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (III).



(V) (III)

-17-1-69

Como ésteres reactivos de amino-alcoholes de la fórmula (VI), se emplean haluros y ésteres de sulfonato. Los haluros incluyen cloruros, bromuros y yoduros, y los ésteres de sulfonato incluye, por ejemplo, ésteres de metilsulfonato, de p-toluensulfonato y de β-naftalensulfonato.

El procedimiento anteriormente mencionado se efectúa de tal manera que los derivados de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (V) se tratan con agentes de condensación adecuados para formar sales metálicas que se tratan con los ésteres reactivos de amino-alcoholes representados por la fórmula (VI) para formar los derivados 1-sustituídos de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (III).

Los agentes de condensación adecuados incluyen, por ejemplo, metales alcalinos, etales alcalino-térreos, hidruros de metales alcalinos, hidruros de metales alcalino-térreos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino-térreos, amidas de metales alcalinos, amidas de metales alcalino-térreos, alcóxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalino-térreos, alcohil-metales alcalinos y aril-metales alcalinos. Particularmente preferibles son sodio, potasio, litio, hidruro sódico, hidruro de litio, amida sódica, amida potásica, amida de litio, butil-litio, fenilsodio y fenil-litio. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dioxano, amoníaco líquido y similares.

De acuerdo con el procedimiento anterior, se obtienen, por ejemplo, los siguientes derivados 1-sustituídos de indol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenilindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-5-nitroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-5-trifluorometil indol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-7-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(3'-nitrofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(p-clorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(p-bromofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-clorofenil)-5-cloro indol-2-carbonitrilo.

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

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-bromoindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-fenil-5-metilindol-2-carbonitrilo.

1-(3'-metilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo

1-(2'-dietilaminoetil)-3-fenil-5-metoxiindol-2-carbonitrilo.

1-(3'-dimetilaminopropil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(3'-dimetilaminopropil)-3-fenil-5-nitroindol-2-carbonitrilo.

1-(3'-dimetilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(3'-dietilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dimetilamino-1'-metiletil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-pirrolidinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-piperidinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-morfolinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-nitrofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(p-toluil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(2'-piperidinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-(3'-piperadinopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

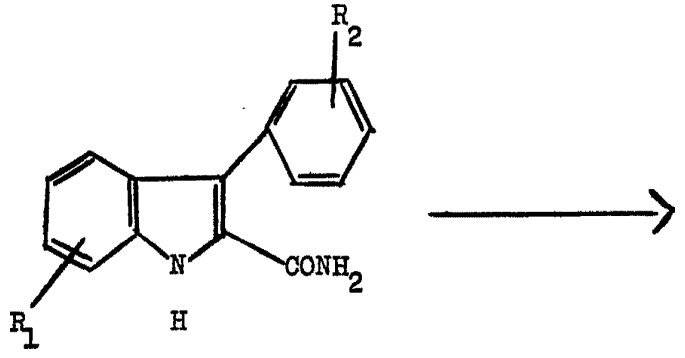
1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)propil]-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)propil]-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

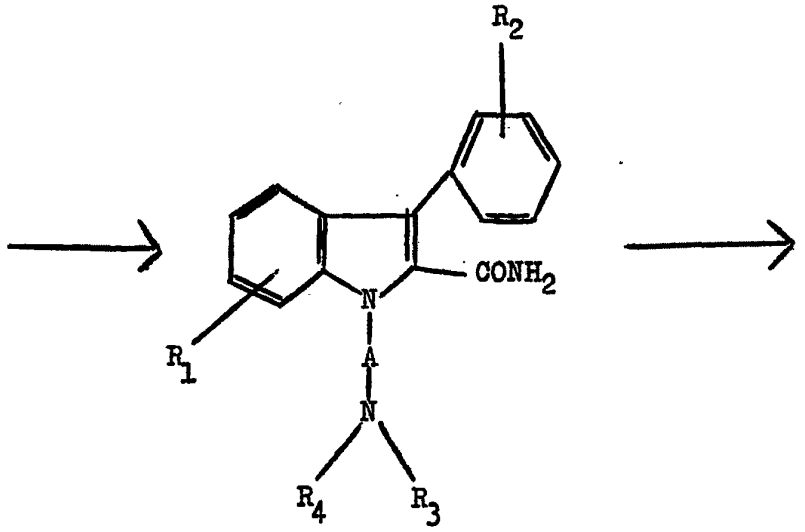
1-[3'-(4"-[2-etoxietil]-1"-piperazinil)-propil]-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carbonitrilo.

Los nuevos compuestos arriba mencionados de la fórmula (III) forman sales con ácidos minerales y ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídricos, sulfúrico, fosfórico, metanolsulfónico, etanodisulfónico, β-hidroxietanosulfónico, acético, láctico, oxálico, succínico, fumárico, maleico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, salicílico, fenilacético, madélico y pícrico.

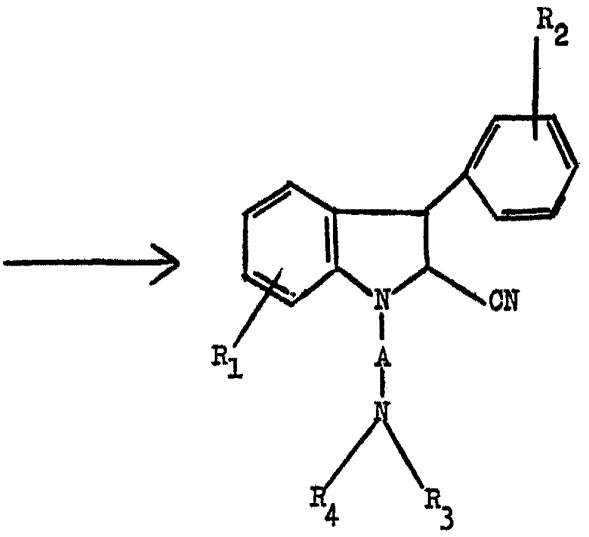
Los derivados de indol-2-carbonitrilo N-sustituídos de la fórmula (III) pueden preparse también por condensación de los derivados de indol-2-carboxamida de la fórmula (VII) con los ésteres reactivos de amino-alcoholes de la fórmula (VI), y posterior deshidratación de los productos, esto es, de los derivados de indol-2-carboxamida 1-sustituídos de la fórmula (IV).



(VII)



(IV)



(III)

En la reacción de condensación de la primera -- etapa del esquema de reacción arriba descrito, pueden obtenerse las carboxamidas de la fórmula (IV) y sales de -- las mismas con altos rendimientos por adopción de condi-- ciones y procedimientos exactamente iguales a los del ca-

so citado anteriormente en que se producen los derivados 1-sustituídos de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (III) a partir de los derivados de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (V).

Por otra parte, la reacción de deshidratación de la segunda etapa progresa también con facilidad y con altos rendimientos por adopción de los mismos procedimientos y condiciones que en el caso citado anteriormente en que se producen los carbonitrilos de la fórmula (V) a partir de las indol-2-carboxamidas de la fórmula (VII).

De acuerdo con el procedimiento anterior, se obtienen fácilmente, por ejemplo, los siguientes derivados 1-sustituídos de indol:

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenilindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-5-nitroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-5-trifluorometilindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-7-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(3'-nitrofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(p-clorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(p-bromofenil)-5-clo-

roindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilaminoetil)-3-fenil-5,7-dicloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-clorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-bromoindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-fenil-5-metilindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-fenil-5-metoxiindol-2-carboxamida.

1-(3'-metilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(3'-dimetilaminopropil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(3'-dimetilaminopropil)-3-fenil-5-nitroindol-2-carboxamida.

1-(3'-dimetilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(3'-dietilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dimetilamino-1'-metiletil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-pirrolidinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-piperidinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-

carboxamida.

1-(2'-morfolinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-nitrofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-3-(p-toluil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-acetil-3-fenilindol-2-carboxamida.

1-(2'-piperidinoetil)-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-(3'-piperadinopropil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)-propil]-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxamida.

1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)-propil]-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-carboxamida.

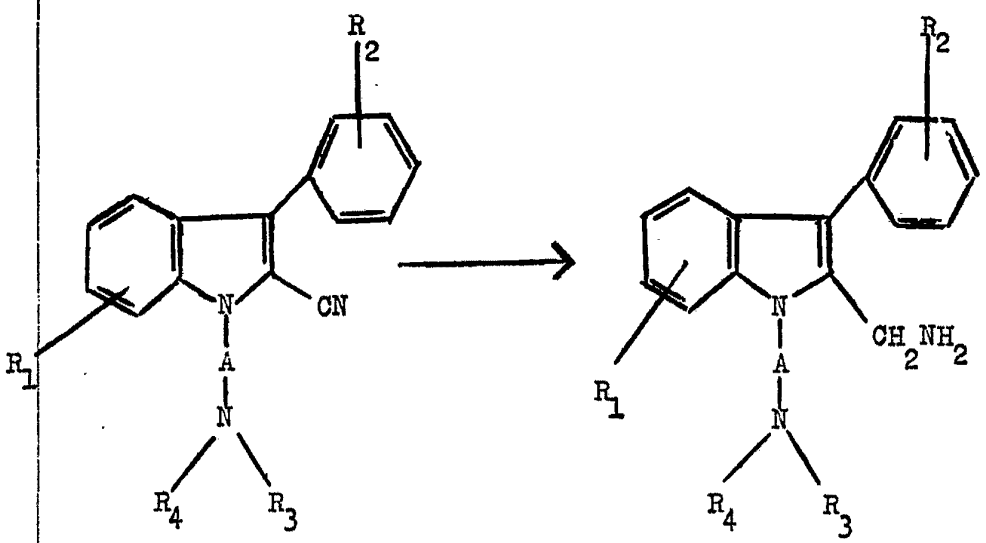
1-(3'-[4"-(2"'-etoxietil)-1"-piperazinil]-propil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol)-2-carboxamida.

Además, se obtienen indol-2-carbonitrilos correspondientes a estos compuestos.

Los compuestos nuevos de la fórmula (IV) arriba mencionados pueden formar también sales con ácidos minerales y orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, etanodisulfónico, β-hidroxietanosulfónico, acético, láctico, oxáli-

co, succínico, fumárico, maleico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, salicílico, fenilacético, mandélico y pícrico.

Cuando se reducen los derivados 1-sustituídos de indol-2-carbonitrilo así obtenidos de la fórmula (III), pueden producirse fácilmente los derivados 1-sustituídos de 2-aminometilindol representados por la fórmula (II).



(III) (II)

Para la producción de los compuestos representados por la fórmula (II), los derivados 1-sustituídos de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (III) se someten ordinariamente a un procedimiento conocido para la reducción de nitrilos a aminas. Es decir, que la reducción de dichos derivados de carbonitrilo se lleva a cabo con arre-

glo, a, por ejemplo, reducción electrolítica, reducción con metales alcalinos en alcoholes, reducción catalítica utilizando catalizadores los sistemas de paladio, níquel o platino, reducción utilizando acetato cromoso-álcali, o reducción utilizando complejos de hidruros metálicos que incluyen hidruro de aluminio y litio, hidruro de boro y su mezcla con un ácido tal como cloruro de aluminio, cloruro férrico, trifluoruro de boro, cloruro de hidrógeno o similares. Particularmente es preferible la reducción utilizando hidruro de aluminio y litio o la mezcla de, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio y cloruro de aluminio, borohidruro de sodio y cloruro de aluminio, borohidruro de sodio y trifluoruro de boro o similares, por el hehco de que la operación es sencilla y la selectividad es favorable.

De acuerdo con el procedimiento anterior, es posible preparar, por ejemplo, los siguientes derivados N-sustituídos de 2-aminometilindol:

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-2-fenil-indol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminoetil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-nitroindol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-trifluorometilindol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-3-fenil-7-cloroindol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-3-(o-nitrofenil)-5-nitroindol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-3-(p-clorofenil)-5-cloroindol.

1-(2'-dimetilaminoetil)-2-aminometil-3-(p-bromofenil)-5-cloroindol.

1-(dimetilaminometil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(dietilaminometil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-cloroindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-bromoindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-metilindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-metoxiindol.

1-(3'-metilaminopropil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol.

1-(3'-dimetilaminopropil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(3'-dimetilaminopropil)-2-aminometil-3-fenil-5-nitroindol.

1-(3'-dietilaminopropil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(3'-dietilaminopropil)-2-aminometil-3-)o-fluorofenil)-5-cloroindol.

1-(2'-dimetilamino-1'-metiletil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-(o-nitrofenil)-5-cloroindol.

1-(2'-dietilaminoetil)-2-aminometil-3-(p-toluil)-5-cloroindol.

1-(2'-pirrolidinoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(2'-piperidinoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(2'-morfolinoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-(2'-piperadinoetil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol.

1-[2'-(4"-metil-1"-piperazinil)etil]-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-/3'-piperadinopropil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol.

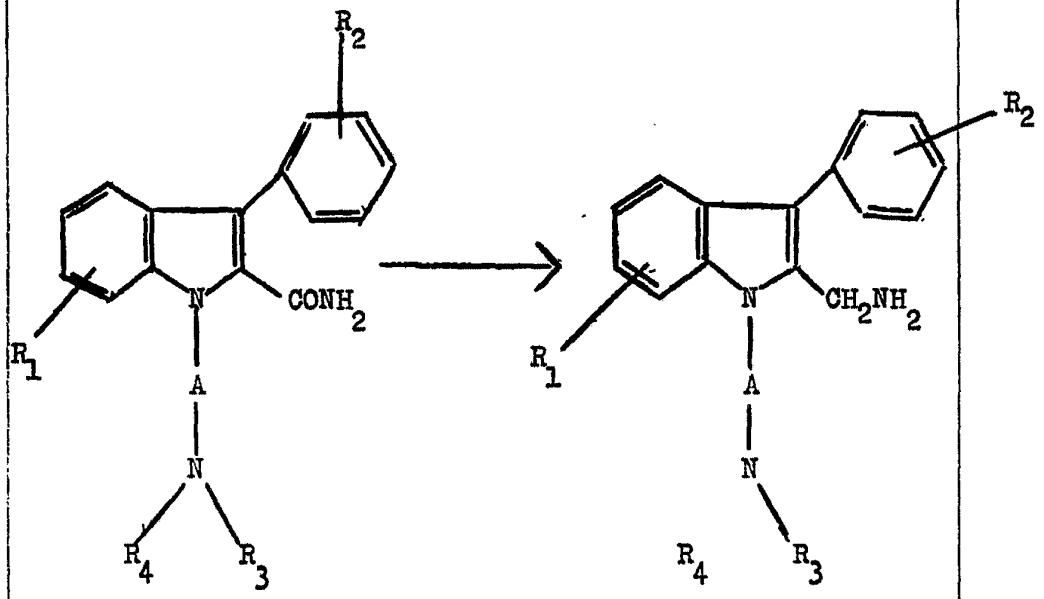
1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)propil]-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol.

1-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)propil]-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol.

Los nuevos compuestos de la fórmula (II) arriba mencionados pueden formar también sales con ácidos minerales y orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, -

etanosulfónico, β-hidroxietanosulfónico, acético, láctico, oxálico, succínico, fumárico, maleico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, salicílico, fenilacético, mandélico y pícrico.

Alternativamente, los derivados 1-sustituídos de 2-aminometilindol de la fórmula (II) pueden prepararse por reducción de las indol-2-carboxamidas 1-sustituídas de la fórmula (IV).



(IV) (II)

La reducción anterior puede efectuarse ordinariamente sometiendo los compuestos representados por la fórmula (IV) a un procedimiento común para reducir grupos carboxamida a grupos aminometilo. Es decir, que la reduc

ción se lleva a cabo con arreglo a reducción electrolítica, reducción catalítica, o reducción utilizando complejos de hidruros metálicos que incluyen hidruro de aluminio y litio, hidruro de boro y su mezcla con cloruro de aluminio, cloruro férrico, trifluoruro de boro, cloruro de hidrógeno o similares. Son agentes reductores particularmente preferibles complejos de hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio y la mezcla de, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio con aluminio metálico, borohidruro sódico y cloruro de aluminio, borohidruro sódico y trifluoruro de boro y similares, debido a su selectividad y fácil manipulación.

Así, de acuerdo asimismo con el procedimiento anterior, pueden obtenerse los derivados de 2-aminometilindol citados anteriormente como ejemplos, a partir de los correspondientes derivados de indol-2-carboxamida.

Los derivados así obtenidos de 2-aminometilindol de la fórmula (II), o sales de los mismos, se oxidan de acuerdo con los procedimientos previamente descritos, pudiendo así convertirse fácilmente en los derivados 1-sustituídos de 5-fenilbenzodiazepina-2-ona de la fórmula (I) que son los productos deseados del presente procedimiento.

Esta invención se describe ulteriormente en los Ejemplos que siguen de realizaciones preferidas de la misma, los cuales se presentan para fines de ilustración y no con intención de limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Etapa A

A una solución de 15 g. de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida en 150 ml. de dimetilformamida y 150 ml. de tolueno se añaden 2,49 g. de hidruro sódico al 61,4 %. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 50º C durante 1 hora. Después de enfriar, se añaden a la mezcla 8,55 g. de cloruro de β-N.N-dietilaminoetilo. La mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se añaden 400 ml. de agua a la mezcla de reacción, con agitación. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa con éter. La capa etérea se reune con la capa orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo aceitoso se cristaliza por tratamiento con alcohol isopropílico para dar 15,7 g. de 1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida, p. f. 120,5º-123,5º C. La recristalización a partir de alcohol isopropílico da 15,4 g. del producto, p. f. 123-124,5º C. La muestra analítica se obtiene por recristalización ulterior a partir del mismo disolvente, p.f. 126º-128º C.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{23}ON_3ClF$: N, 10,83%
Encontrado: N, 10,63%. IR $\nu_{máx.}^{Parafina}$: 1668 cm^{-1}

Etapa B

A una suspensión de 4,42 g. de hidruro de aluminio y litio en 230 ml. de éter seco se añaden 15 g. de 1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol-2-

carboxamida con agitación. La mezcla se agita a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se añaden 40 ml. de agua gota a gota con agitación y bajo enfriamiento. La capa etérea se separa por decantación, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para producir 13,4 g. de 2-aminometil-5-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-indol en forma de un aceite.

Este producto aceitoso se disuelve en etanol y se trata con cloruro de hidrógeno etanólico bajo enfriamiento. El precipitado se recoge por filtración, se lava con etanol frío y se seca para dar el diclorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-indol, p. f. 243º-244º C (con descomposición). La recristalización a partir de etanol proporciona una muestra nalítica, p.f. 250º-253º C.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{25}N_3ClF \cdot 2HCl$: C, 56,44; H, 6,09; N, 9,40%.

Encontrado: C, 56,08; H, 6,04; N, 9,14%

Etapa C

A una solución de 8,5 g. de diclorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-indol en 80 ml. de ácido acético glacial se añade gota a gota una solución de 9 g. de anhídrido crómico en 7 ml. de agua bajo enfriamiento y con agitación. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se añade a una mezcla de 200 ml. de agua amoniacal al 28 %, 160 ml. de agua y 150 ml. de cloruro de metileno a 10º-20º C bajo enfriamiento y con agi-

tación. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se combinan las capas orgánicas y se extraen con 150 ml. de ácido clorhídrico al 10 %, se basifica con agua amoniacal, se extrae con cloroformo, y se seca sobre sulfato sódico, eliminándose luego el disolvente, Se disuelve el residuo aceitoso en 100 ml. de acetato de etilo, se trata con 6 g. de gel de sílice y se filtra. El filtrado se trata con cloruro de hidrógeno etanólico y se elimina el disolvente. Se recristaliza el residuo a partir de alcohol isopropílico para dar 3,9 g. de diclorhidrato de 7-cloro-1-(2'-dietilamino-etil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. f. 214º-214,5º C (con descomposición).

Preparación del material de partida.

La 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida utilizada como material de partida en este ejemplo no pertenece a esta invención, pero se describirá a continuación con objeto de completar la presente descripción.

A una solución de 150 ml. de acetoacetato de etilo en 400 ml. de benceno seco, se añaden 33 g. de óxido de calcio en pequeñas porciones. Se calienta la mezcla bajo condiciones de reflujo durante varias horas. Después de enfriar se recoge por filtración un sólido depositado, se lava con benceno y se seca para dar calcioacetoacetato de etilo, p. f. 220º-221º C.

Una mezcla de 87 g. de bromuro de o-fluorobencilo, 137 g. de calcioacetoacetato de etilo y 300 ml. de dimetilformamida se calienta a 75º C durante 6 horas. Después de terminada la reacción, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida, y se añaden al resi--

duo 150 ml. de cloruro de hidrógeno etanólico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente para descomponer la sal que no ha reaccionado. El disolvente se elimina por destilación bajo presión reducida, y se añaden al residuo 200 ml. de agua. Se extrae con éter el producto aceitoso amarillo separado, y se lava con agua la capa orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, destilándose el residuo bajo presión reducida para dar 99,4 g. (90,8 %) de o-fluorobencil-acetoacetato de etilo, p. eb. 164º-167º C/23 mm. Hg. Espectro de absorción en el infrarrojo,

$\nu_{max.}^{Parafina}$: 1740, 1720, 1590, 1494 cm.$^{-1}$

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{15}FO_3$: C, 65,55; H, 6,30 %

Encontrado: C, 65,40; H, 6,04 %.

A una solución enfriada con hielo de 99,4 g. de o-fluorobencil-acetoacetato de etilo en 420 ml. de etanol se añaden gota a gota 150 ml. de solución acuosa al 50 % de hidróxido potásico con enfriamiento, y después se añaden a la mezcla 80 ml. de agua enfriada con hielo. A esta mezcla se añade gota a gota una solución de sal de diazonio preparada a partir de 53,3 g. de p-cloroanilina, 180 ml. de ácido clorhídrico concentrado, 28,8 g. de nitrito sódico y 275 ml. de agua, por debajo de 5º C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita por debajo de 5º C. El producto aceitoso separado solidifica gradualmente, y la sustancia sólida se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 128,4 g. (92,2

%) de α-(o-fluorobencil)-α-(p-clorofenil-azo)-acetoacetato de etilo, p. f. 55º-60º C. Se repite la recristalización a partir de etanol para la obtención de una muestra analítica, p. f. 79º-80º C. Espectro de absorción en el infrarrojo, $\nu_{máx.}^{Parafina}$: 1750, 1715, 1600, 1580, 1495 cm.$^{-1}$

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$: C, 61,54; H, 4,86; N, 7,5 ; Cl, 9,58%

Encontrado: C, 61,20%; H, 4,53; N, 7,3 ; Cl, 9,56%.

A una solución de 100 ml. de ácido sulfúrico concentrado en 900 ml. de isorpopanol se añaden 526,5 g. de α-(o-fluorofenil)-α-(p-clorofenilazo)-acetoacetato de etilo y seguidamente se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas con agitación. Se enfría la mezcla de reacción y se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca para dar 336 g. de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, p. f. 180º-186º C.

La muestra analítica se recristaliza a partir de etanol, p.f. 188º-189º C. Espectro de absorción en el infrarrojo, $\nu_{máx.}^{Parafina}$: 3300, 1690, 1550, 1492 cm.$^{-1}$.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{13}ClFNO_2$: C, 64,25; H, 4,09; N, 4,41; Cl, 11,18%

Encontrado: C, 64,28; H, 3,92; N, 4,04
Cl, 11,32 %.

A una solución de 19 g. de hidróxido potásico en 350 ml. de metanol se añaden 45,9 g. de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol carboxilato de etilo y se mantiene a reflujo la mezcla durante 5 horas. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo en 400 ml. de agua. La solución se trata con carbón vegetal, y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado para dar 40,1 g. de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico, p.f. 250º-252º C (con descomposición). -- La muestra analítica se recristaliza a partir de benceno, p.f. 254º-255º C (con descomposición). Espectro de absorción en el infrarrojo, $\nu_{máx.}^{Parafina}$: 3440, 2700-2300 (ancha), 1680, 1555, 1490 cm.$^{-1}$.

Una mezcla de 14,5 g. de ácido 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxílico y 24 g. de cloruro de tionilo se mantiene a reflujo durante 2 horas. Después de terminada la reacción, se elimina el exceso de cloruro de tionilo por destilación bajo presión reducida. Se añaden al residuo 200 ml. de tolueno seco y se introduce amoníaco gaseoso en la mezcla bajo enfriamiento con hielo, y con agitación. Se recoge el precipitado por filtración, se lava cuidadosamente con agua y se seca para dar 14 g. (97,2 %) de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida p.f. 213º-216º C. La muestra analítica se recristaliza a partir de tetrahidrofurano-benceno, p.f. 227º-228º C. Espectro de absorción en el infrarrojo,

$\nu_{máx.}^{Parafina}$: 3460, 3300, 3200, 1659, 1592, 1490 cm.$^{-1}$

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{10}ClFNO_2$: N, 9,71; Cl, 12,31%

Encontrado: N, 9,84; Cl, 12,23%.

Ejemplo 2

Se pasa oxígeno ozonizado por una solución de 50 g. de diclorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-1-)2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)indol en 1000 ml. de ácido fórmico a 10º C durante 6 horas. Se añaden a la mezcla de reacción 750 ml. de éter y 500 g. de hielo machacado. Se neutraliza la mezcla con 1500 g. de agua amoniacal al 28 %. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa con éter. Se combinan las capas orgánicas y se secan sobre sulfato sódico, eliminándose el disolvente. El residuo se disuelve en etanol y se trata con cloruro de hidrógeno etanólico. Se concentra la mezcla a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de alcohol isopropílico para dar diclorhidrato de 5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.f. 217º C (con descomposición). El espectro infrarrojo de este material es idéntico al del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2, empleando ácido acético en lugar del ácido fórmico, para dar el diclorhidrato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1-(2'-

dietilaminoetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.f. 216-218º C (con descomposición).

Ejemplo 4

Etapa A

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1,- Etapa A, pero reemplazando el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo por el cloruro de γ-N,N-dimetilaminopropilo, se obtiene 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-1-(3'-dimetilaminopropil)-indol-2-carboxamida, en forma de un aceite.

Etapa B

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1,- Etapa B, pero reemplazando la 5-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida por 5-cloro-1-(3'-dimetilaminopropilo)-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, se obtiene 2-aminometil-5-cloro-1-(3'-dimetilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-indol, en forma de un aceite.

Etapa C

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2,- pero reemplazando el diclorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-indol por 2-aminometil-5-cloro-1-(3'-dimetilaminopropil)-3-(o-fluorofenil)-indol, se obtiene el diclorhidrato de 7-cloro-1-(3'-dimetilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.f. 191º-198º C (con descomposición).

Ejemplo 5

Etapa A

Una mezcla de 3,5 g. de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo, 40 ml. de dimetilformamida, -- 0,75 g. de hidruro sódico y 50 ml. de tolueno se agita a la temperatura ambiente durante una hora y luego a 50º C durante 1 hora. Después de enfriar, se añaden a la mezcla 2,1 g. de cloruro de (o) -N,N-dietilaminoetilo y se calienta a reflujo durante 13 horas. Se enfría la mezcla de reacción y ser vierte sobre 200 ml. de agua con hielo. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa con éter. Los extractos se combinan con la capa orgánica y se secan sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo aceitoso amarillo anaranjado se disuelve en acetato de etilo y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4,4 g. de 5-cloro-1-[2'-dietilaminoetil]-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo, como un aceite amarillo, que es homogéneo en la cromatografía de capa delgada,

IR $\nu_{máx.}^{Parafina}$: 2220, 1580, 1540, 1492 cm.$^{-1}$.

Etapa B

Una solución de 4,4 g. de 5-cloro-1-[2'-dietilaminoetil]-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo en 30 ml. de éter seco se añade gota a gota a una suspensión -- de 2 g. de hidruro de aluminio y litio en 300 ml. de éter seco con agitación. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se enfría, y se añaden a la misma 30 ml. de agua. Se separa la capa etérea, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida para dar 4,1 g. de 2-aminometil-5-cloro-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluoro-

fenil)-indol, como un aceite amarillo. El tratamiento de la base con un exceso de cloruro de hidrógeno alcohólico da el diclorhidrato, que se recristaliza a partir de etanol para dar el producto puro, que tiene un p.f. de 235,5º -236º C.

Etapa C

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2,- se obtiene el diclorhidrato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1-(2'-dietilaminoetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2ona.

Preparación del material de partida.

El 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo utilizado como material de partida en este ejemplo no es parte de esta invención, pero su preparación se describe aquí a continuación con objeto de que la presente descripción sea completa.

Una mezcla de 20,7 g. de 3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida y 107 g. de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar, el precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 18,7 g. de 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo, p.f. 185º-186º C. Rendimiento: 98,7 %. La recristalización a partir de benceno eleva el punto de fusión a 187º-188º C. - Espectro de absorción en el infrarrojo, $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Parafina}}$: - 3300, 2220, 1546, 1492 cm.$^{-1}$

Análisis elemental (para $C_{15}H_8ClFN_2$):

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

Ejemplo 6

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero reemplazando el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleado en la Etapa A por cloruro de γ-dietilaminopropilo, se obtiene el diclorhidrato de 7-cloro-1-(3'-dietilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,2-benzodiazepina-2-ona, p.f. 188º-191º C (con descomposición).

Análogamente, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, reemplazando el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleado en la Etapa A por cloruro de γ-N-metilaminopropilo, cloruro de β-dimetilamino-α-metil-etilo, y cloruro de β-(4'-metilpiperazino)-etilo, se obtienen diclorhidrato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1-(3'-metilaminopropil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazapina-2-ona, diclorhidrato de 7-cloro-1-(2'-dimetilamino-1'-metiletil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona y triclorhidrato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1-[2'-(4"-metil-piperazino)-etil]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, respectivamente.

Ejemplo 7

Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero reemplazando el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleado en la Etapa A por cloruro de γ-(4'-metil-piperazino)-propilo y reemplazando el cloruro de hidrógeno etánolico empleado en la etapa C por una solución de -

ácido maleico en metanol, se obtiene dimaleato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1-[3'-(4"-metil-piperazino)propil]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Análogamente, utilizando el procedimiento, pero reemplazando el cloruro de -N,N-dietilamino empleado en la Etapa A por cloruro de -[4'-(2'-etoxietil)-piperazino]propilo y reemplazando el cloruro de hidrógeno etanólico empleado en la Etapa C por una solución de ácido maleico en metanol, se obtiene el trimaleato de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1-[3'-(4"-[2"'-etoxietil]-piperazino)propil]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Ejemplo 8

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo por 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxamida la 5-cloro-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, se prepara 7-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.f. 79º-81º C.

La 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxamida utilizada como material de partida en este ejemplo se obtiene como sigue:

Una mezcla de 131 g. de p-cloroanilina, 255 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 250 ml. de agua se calienta, y seguidamente se enfría por debajo de 0º C. Se añaden gota a gota a la mezcla 222 g. de una solución acuosa al 32,3 % de nitrito sódico a una temperatura inferior a 10º C con agitación, y luego 115 g. de acetato sódico. La mezcla resultante se añade poco a poco a una mezcla enfriada de 220 g. de α-bencilacetoacetato de etilo, 1000 ml. de metanol y 200 g. de acetato potásico anhi

dro a una temperatura inferior a 10º C con agitación.

Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a una temperatura inferior a 10º C. El precipitado se recoge por filtración, se lava cuidadosamente con agua, se lava con metanol y se seca para dar 343 g. de α-bencil-α-(p-cloro-fenil-azo)-acetoacetato de etilo. La recristalización a partir de etanol da un producto puro que tiene un punto de fusión de 61º-62,5º C.

A una suspensión de 180 g. de α-bencil-α-(p-clorofenil-azo)-acetoacetato de etilo en 500 ml. de isopropanol, se añaden gota a gota 50 ml. de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 horas, y se enfría después. El precipitado se recoge por filtración, se lava con isopropanol y con bastante agua, y se seca para dar 114 g. de 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo. La recristalización a partir de etanol da un producto puro que tiene un p.f. de 172º-172,5º C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{15}O_2NCl$: C, 67,89; N, 4,66; Cl, 11,79%

Encontrado: C, 68,10; N, 4,67; Cl, 11,71%.

Una mezcla de 82 g. de 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo y 1,2 l. de una solución al 2,7 % de hidróxido potásico en etanol se calienta a reflujo durante 2 horas. El etanol se elimina por destilación y el re

siduo se disuelve en 300 ml. de agua. La solución se acidula con ácido clorhídrico concentrado, con enfriamiento. El precipitado formado se recoge por filtración, se lava a fondo con agua y se seca para dar 72 g. de ácido 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxílico, que tiene un punto de fusión de 227º-228º C.

La recristalización a partir de benceno eleva el punto de fusión a 231º C.

Una solución mixta de 60 g. de ácido 3-fenil-5-cloroindol-2-carboxílico, 1,2 l. de benceno anhidro y 150 g. de cloruro de tionilo se calienta y se mantiene a reflujo durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida para dar casi cuantitativamente 64,2 g. de cloruro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Se pasa amoníaco gaseoso a través de una solución de 64,2 g. de cloruro del ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico en 1,5 l. de éter seco bajo enfriamiento con hielo, y se deja en reposo la mezcla durante 1 hora. Se concentra la mezcla de reacción. Los precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 58 g. de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida, p.f. 217º-219º C.

Una mezcla de 9,0 g. de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida y 44,5 g. de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción enfriada con hielo se filtra, se lava con agua helada y se seca para dar 7 g. de 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo, p.f. 212º-214º C. El filtrado se vierte sobre agua con hielo y el precipitado resultante se recoge por

filtración, se lava con agua y se seca para dar 1,1 g. de 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo adicional, p.f. 200º -200,5º C.

Ejemplo 9

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero reemplazando el 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de β-N,N-dimetilaminoetilo, se obtiene 7-cloro-1-(2'-dimetilaminoetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 5, pero reemplazando el 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de γ-N,N-dimetilaminopropilo, se obtiene 7-cloro-1-(3'-dimetilaminopropilo)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 5, pero reemplazando el 5-cloro-3-(-o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de β-N,N-dimetilamino-α-metil-etilo, se obtiene 7-cloro-1-(2'-dimetilamino-1'-metil-etil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Ejemplo 10

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejem

plo 5, pero reemplazando el 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de β-pirrolidinoetilo, y reemplazando el cloruro de hidrógeno etanólico empleado en la Etapa C por una solución de ácido maleico en metanol, se obtiene el maleato de 7-cloro-5-fenil-1-(2'-pirrolidinoetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Análogamente, empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero reemplazando el 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo, y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de β-piperidinoetilo, y reemplazando el cloruro de hidrógeno etánolico empleado en la Etapa C, por una solución de ácido maleico en etanol, se obtiene el maleato de 7-cloro-5-fenil-1-(2'-piperidinoetilo)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Análogamente, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero reemplazando el 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-cloro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de β-morfolinoetilo, y reemplazando el cloruro de hidrógeno etanólico empleado en la Etapa C por una solución de ácido maleico en etanol, se obtiene el maleato de 7-cloro-1-(2'-morfolinoetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Ejemplo 11

A una suspensión de 10 g. de 1-(2'-dietilaminoetil)-3-(o-fluorofenil)-5-cloro-indol-2-carboxamida y 20

ml. de tolueno se añaden 7,9 g. de oxicloruro de fósforo. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas con agitación. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte sobre 20 ml. de agua con hielo. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 10 g. de un sólido, p.f. 155º-170º C. La recristalización a partir de alcohol isorpopílico da prismas incoloros que tienen un p.f. de 183-190º C. Este producto (1,5 g.) se trata con amoníaco metanólico para dar 1,3 g. de 5-cloro-1-(2'-dimetilaminoetil)-3-(-o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo en forma de aceite.

Este material se indentifica por comparación de su espectro infrarrojo con el espectro del producto obtenido en el Ejemplo 5, Etapa A. Por reducción como en el Ejemplo 5, Etapa B, y oxidación como en el Ejemplo 3, se obtiene el diclorhidrato de 7-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Ejemplo 12.-

A una mezcla de 2,8 g. de hidruro sódico, 20 ml. de dimetilformamida y 20 ml. de tolueno se añaden 13,7 g. de 5-cloro-3-(o-clorofenil)indol-2-carbonitrilo.- Tiene lugar una reacción exotérmica, y la mezcla se agita a 50º-60º C durante 30 minutos. Se añaden a la mezcla resultante 13,6 g. de cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo, y se mantiene la mezcla a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 300 ml. de agua y se extrae con benceno. Los extractos combinados se secan y se elimina el disolvente bajo presión reducida para

dar 21,3 g. de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-1-(2'-dietilamino etil)-indol-2-carbonitrilo en forma de un aceite. Este producto aceitoso se disuelve en 30 ml. de éter seco y la solución se añade gota a gota a una suspensión de 7,2 g. de hidruro de aluminio y litio en 100 ml. de éter seco -- por debajo de 5º C. La mezcla se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, se añaden gota a gota 40 ml. de agua a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 30º C durante 1 hora más. Se separa la capa orgánica por decantación y se lava el residuo con éter. Los lavados se combinan con la capa orgánica y se secan, y se elimina el disolvente para dar 20,4 g. de 2-aminometil-5-cloro-3-(o-clorofenil)-1-(2'-dietilaminoetil)-indol en forma de un aceite. Este producto aceitoso se disuelve en 20 ml. de etanol y se trata con cloruro de hidrógeno etanólico (14 g. de cloruro de hidrógeno en 30 ml. de etanol) para dar 21,1 g. del diclorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-3-(o-clorofenil)-1-(2'-dietilaminoetil)-indol. La recristalización a partir de etanol acuoso da 19,1 g. del producto, p.f. 235º-235,5º C (con descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{25}N_3Cl_2 \cdot 2HCl$: Cl, 30,61 %

Encontrado: Cl, 30,43 %.

Este diclorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-3-(o-clorofenil)-(2'-dietilaminoetil)-indol se oxida empleando oxígeno ozonizado en ácido acético de la manera descrita en el Ejemplo 2 anteriormente en esta Memoria, para --

dar 5-cloro-1-(2'-dietilaminoetil)-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.f. 68º-70º C.

El 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carbonitrilo utilizando como material de partida en este ejemplo no es una parte de esta invención, pero su preparación se describe aquí a continuación con objeto de que la presente descripción pueda ser completa. A una mezcla de 97,5 g. de acetoacetato de etilo, 17,3 g. de sodio metálico y 370 ml. de etanol absoluto se añaden gota a gota 133 g. de cloruro de o-clorobencilo bajo condiciones de reflujo. Se continúa la agitación bajo condiciones de reflujo durante 10 horas más. La mezcla de reacción se enfría y se filtra. El filtrado se concentra y se destila bajo presión reducida para dar 138 g. de α-(o-clorobencil)-acetoacetato de etilo, p. eb. 130º-140º C/0,35 mm. Hg.

Una mezcla de 25,6 g. de p-cloroanilina, 64 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 90 ml. de agua se calienta hasta disolución y luego se enfría a 0º C. Se añade de gota a gota a la mezcla una solución de 13,9 g. de nitrato de sodio en 29,6 ml. de agua por debajo de 5º C, con agitación. Después de la adición, se añaden a la mezcla 23,4 g. de acetato sódico. La mezcla resultante se añade gota a gota a una mezcla refrigerada de 50,9 g. de acetoacetato de α-(o-clorobencilo), 200 ml. de metanol y 39,2 g. de acetato potásico anhidro por debajo de 0º C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas por debajo de 5º C, y se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida hasta convertirse en una sustancia aceitosa, que se disuelve en 240 ml. de etanol, pasándose seguidamente a través de

la solución cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 20 minutos. La mezcla se agita a 50º-60º C durante 2 horas, y luego se enfría a 0º C. Después de dejar reposar durante una noche a 0º C, se recogen los precipitados por filtración, se lavan con etanol frío y luego con agua, y se secan para dar 40 g. de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, p.f. 195º-196º C. La muestra analítica se recristaliza a partir de etanol, p.f. 196º-196,5º C. Espectro de absorción en el infrarrojo,

$\nu_{máx.}^{Parafina}$: 3290, 1680 cm.$^{-1}$

Análisis (para $C_{17}H_{13}O_2NCl_2$)

Calculado: C, 61,14; H, 3,92; N, 4,19 %

Encontrado: C, 61,14; H, 3,98; N, 4,00 %.

A una solución de 13,2 g. de hidróxido potásico en 300 ml. de etanol se añaden 33,4 g. de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y la mezcla se mantiene a reflujo durante 2 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 350 ml. de agua. La solución se enfría a 0º C y se acidula ($pH < 1$) con 19 ml. de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento.

La mezcla se agita a 0º C durante 1 hora y el precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava a fondo con agua, y se seca para dar 27,6 g. (90,3 %) de ácido 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico, p.f. 212º-213,5º C (con descomposición). La muestra analítica se recristaliza a partir de benceno-etanol, p.f. 215,5º-216º C (con descomposición). Espectro de absor-

ción en el infrarrojo, $\nu_{máx.}^{Parafina}$: 3415, 2550, 1676 - cm.$^{-1}$

Análisis (para $C_{15}H_9O_2NCl_2$):

Calculado: Cl, 23,16 %

Encontrado: Cl, 23,02 %.

Una mezcla de 27,6 g. de ácido 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxílico y 32,2 g. de cloruro de tionilo se calienta en condiciones de reflujo durante 2 horas. Una vez completada la reacción, el exceso de cloruro de tionilo se elimina bajo presión reducida. Al residuo se añaden 150 ml. de agua, y se hace pasar amoníaco gaseoso a través de la mezcla durante 15 minutos bajo enfriamiento con agitación. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava a fondo con agua y se seca para dar 27,7 g. de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carboxamida. La recristalización a partir de etanol da 21 g. del producto, que tiene un p.f. de 210º - 212º C. Espectro de absorción en el infrarrojo, $\nu_{máx.}^{Parafina}$: 3460, 3290 (punto de inflexión), 3200, - 1650, 1590 cm.$^{-1}$

Análisis (para $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$):

Calculado: C, 59,04; H, 3,30 %

Encontrado: C, 60,15; H, 3,26 %.

Una mezcla de 15,3 g. de 5-cloro-3-(o-clorofe--

nil)-indol-2-carboxamida y 76,8 g. de oxicloruro de fósforo se agita a 90º C durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte sobre 500 ml. de agua con hielo. El precipitado se recoge por filtración, se lava a fondo con agua y se seca para dar 13,7 g. (95,8 %) de 5-cloro-3-(o-clorofenil)-indol-2-carbonitrilo, p.f. 166,5º-167,5º C. Espectro de absorción en el infrarrojo,

$\nu_{máx.}^{Parafina}$: 3315, 2230 cm.$^{-1}$

Análisis (para $C_{15}H_8N_2Cl_2$)

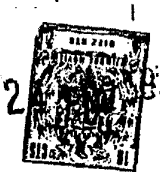
Calculado: C, 62,74; H, 2,81; N, 9,76; Cl, 24,69 %

Encontrado: C, 62,92; H, 2,63; N, 9,55; Cl, 24,52 %.

Ejemplo 13

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero reemplazando el 5-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-nitro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de β-N,N-dimetilaminoetilo, y reemplazando el hidruro de aluminio y litio y el éter seco empleados en la Etapa B por borohidruro de sodio y eterato de trifluoruro de boro, y tetrahidrofurano seco, se obtiene el diclorhidrato de 1-(2'-dimetilaminoetil)-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.f. 232º-233º C (con descomposición).

Análogamente, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, pero reemplazando el 5-cloro-3-(o-



fluorofenil)-indol-2-carbonitrilo, y el cloruro de β-N,N-dietilaminoetilo empleados en la Etapa A por 5-nitro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo y cloruro de γ-N,N-dimetilaminopropilo y reemplazando el hidruro de aluminio y litio - y el éter seco empleados en la Etapa B por borohidruro de sodio y trifluoruro de boro, y tetrahidrofurano seco, se obtiene el diclorhidrato de 1-(3'-dimetilaminoetilo)-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.f. 191º-192º C (con descomposición).

El 5-nitro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo utilizado como material de partida en este ejemplo se obtiene como sigue:

Una mezcla de 25 g. de ácido fenilpirúvico, 23 g. de -p-nitrofenilhidrazina, 480 ml. de ácido acético y 450 ml. de ácido clorhídrico concentrado se calienta durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se vierte a continuación en agua enfriada con hielo. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 40 g. de ácido 5-nitro-3-fenil-indol-2-carboxílico. Se recristaliza una muestra a partir de etanol, obteniéndose cristales de p.f. 299º C (con descomposición).

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 %.

Una mezcla de 27,5 g. del ácido 5-nitro-3-fenil-indol-2-carboxílico y 115 g. de cloruro de tionilo se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. Se elimina el ex

ceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida, y se disuelve el residuo en 400 ml. de tetrahidrofurano anhidro. Se introduce amoníaco gaseoso en la solución bajo enfriamiento con hielo. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y luego con etanol, y se seca para dar 14,5 g. de 5-nitro-3-fenil-indol-2-carboxamida, p.f. 299º-302º C. La capa de tetrahidrofurano se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se lava con agua, etanol y éter sucesivamente, y se seca para dar una cantidad adicional de 12,1 g. de 5-nitro-3-fenil-indol-2-carboxamida, p.f. 295,5º-297º C. La recristalización en metanol da la muestra analítica, p.f. 302º 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 %.

Una mezcla de 13,5 g. de 5-nitro-3-fenil-indol-2-carboxamida y 59 g. de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo machacado, con agitación. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 11 g. de 5-nitro-3-fenil-indol-2-carbonitrilo, p.f. 261º C. La recristalización en emtanol da agujas de color amarillo pálido, p.f. 263º-264º C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9O_2N_3$: C, 68,44; H, 3,45; N, 15,95 %.

Encontrado: C, 68,61; H, 3,07; N, 16,19 %.

Ejemplo 14

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero reemplazando la 7-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida empleada en la Etapa A por la 5-metil-3-fenil-indol-2-carboxamida, se obtiene 1-(2'-dietilaminoetil)-7-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona y el diclorhidrato de la misma.

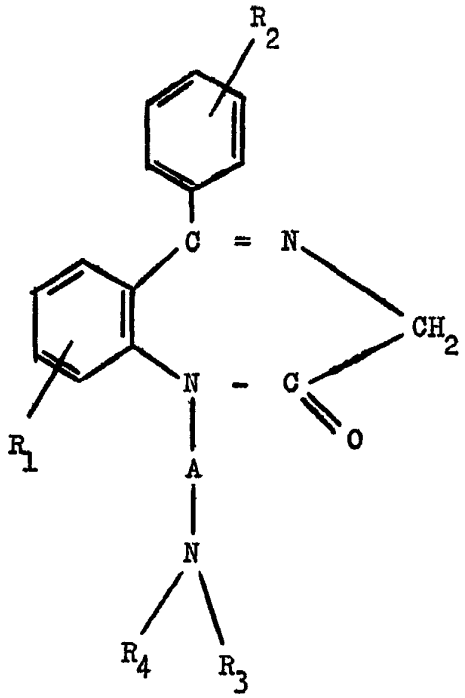
Análogamente, utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 3, pero reemplazando la 7-cloro-3-(o-fluorofenil)-indol-2-carboxamida empleada en el Ejemplo 1, Etapa A, por 5-metoxi-3-fenil-indol-2-carboxamida, 5-bromo-3-fenil-indol-2-carboxamida, y 5-trifluoro-metil-3-fenil-indol-2-carboxamida, se obtienen 1-(2'-dietilaminoetil)-7-metoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, 7-bromo-1-(2'-dietilaminoetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona y 1-(2'-dietilaminoetil)-5-fenil-7-trifluoroetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, respectivamente, y los clorhidratos de las mismas.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 8 de diciembre de 1.967, bajo los números 78903/67 y 78904/67, el 9 de diciembre de 1.967, bajo el número 79169/67 y el 21 de diciembre de 1.967, bajo el número 82274/67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

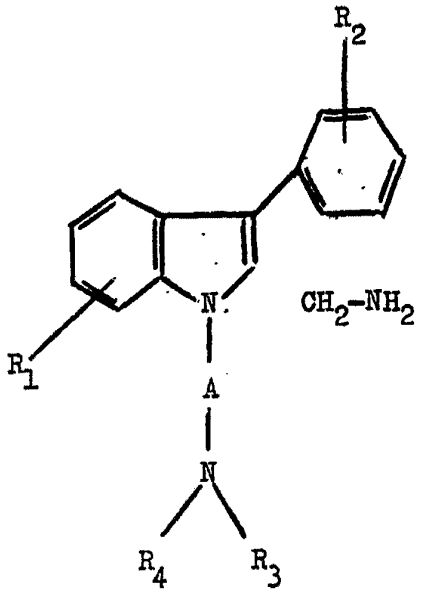
Los puntos de Invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina 1-sustituídos y sales de los mismos, representados por la fórmula general,



(I)

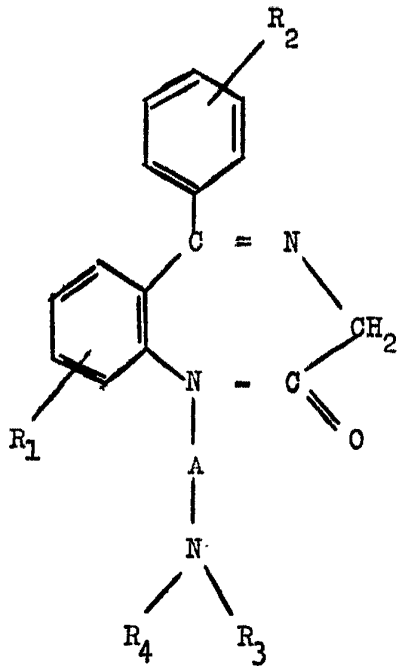
donde A significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; y R_4 significa un grupo alcohilo inferior, con tal que R_3 y R_4 puedan formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituído junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y pudiendo contener además dicho anillo heterocíclico un hetero-átomo, procedimiento que comprende poner en contacto con un agente oxidante un derivado 1-sustituído de aminometilindol, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(II)

donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido arriba.

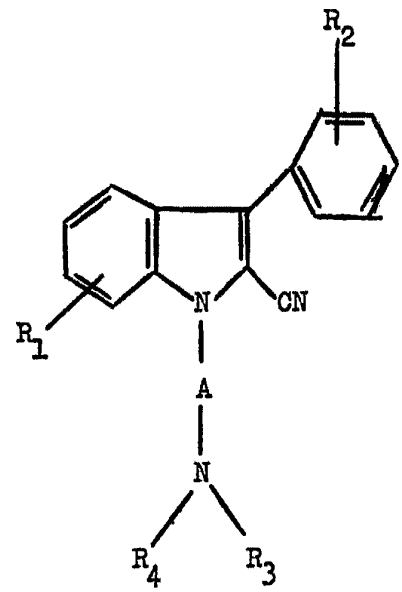
2.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina-1-sustituídos, y sales de los mismos, - representado por la fórmula general,



(I)

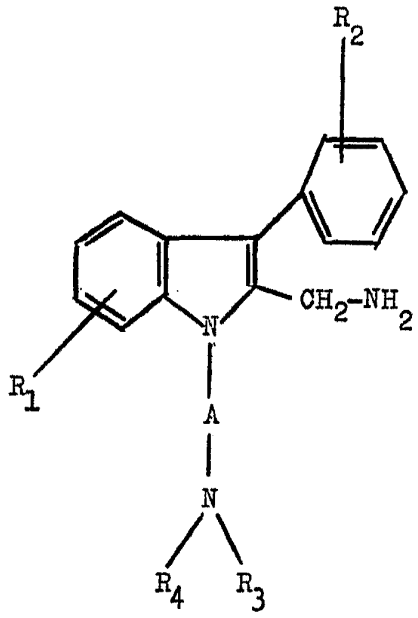
donde A significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcohilo halogenado, o un grupo alcoxi inferior; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; y R_4 significa un grupo alcohilo inferior, con tal que R_3 y R_4 puedan for--

mar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituído junto con el átomo de nitrógeno adyacente,- y pudiendo contener además dicho anillo heterocíclico un hetero-átomo, procedimiento que comprende reducir un derivado 1-sustituído de indol-2-carbonitrilo, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(III)

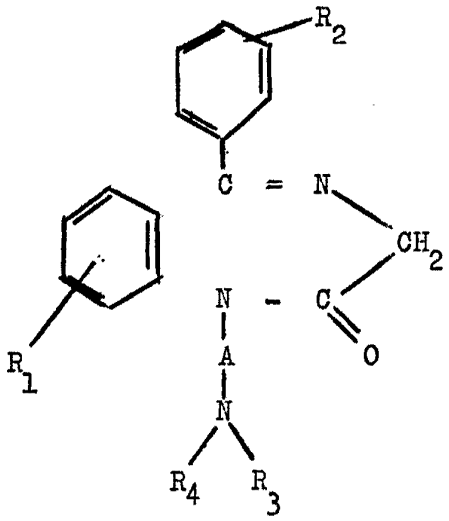
donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente, y poner después en contacto con un agente oxidante el derivado resultante 1-sustituído de 2-aminometilindol, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(II)

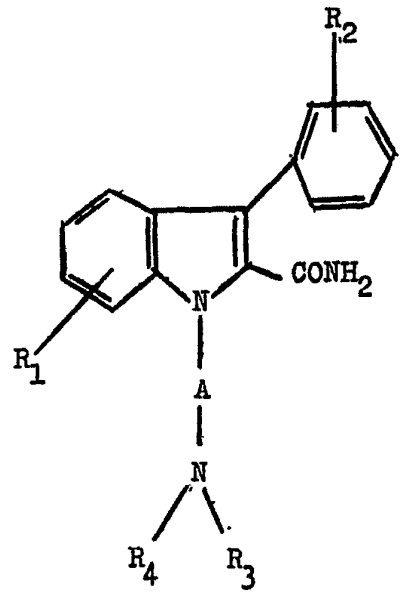
donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente.

3.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina 1-sustituídos, y sales de los mismos, representados por la fórmula general,



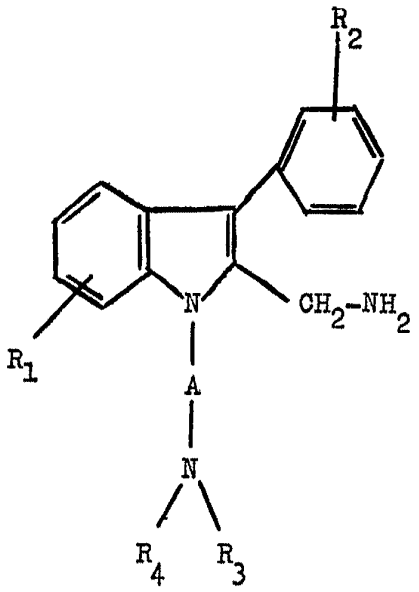
(I)

donde A significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada que tiene 1-5 átomos de carbono; R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; y R_4 significa un grupo alcohilo inferior, con tal que R_3 y R_4 puedan formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituído junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y pudiendo contener además dicho anillo heterocíclico un hetero-átomo, procedimiento que comprende reducir una indol-2-carboxamida 1-sustituída, o una sal de la misma, representada por la fórmula general,



(IV)

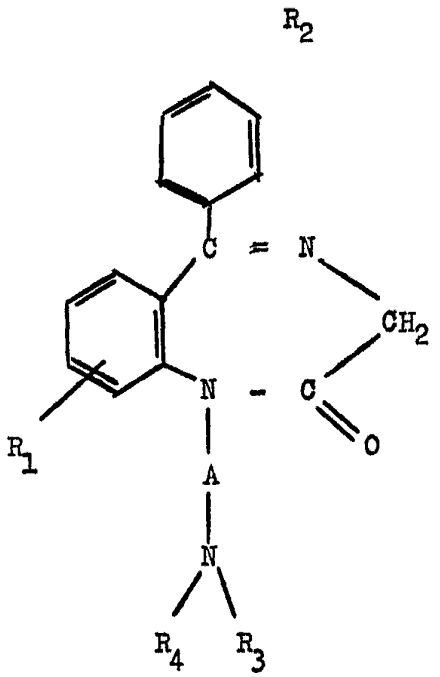
donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente, y poner después en contacto con un agente oxidante el derivado 1-sustituído de 2-aminometilindol resultante, o una sal del mismo, representada por la fórmula general -



(II)

202 donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente.

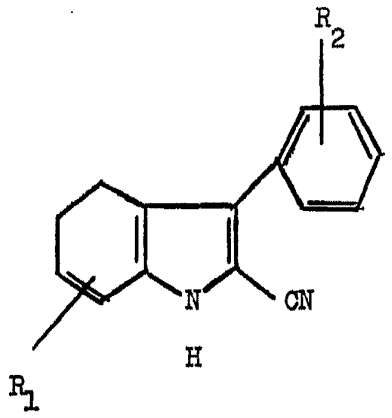
4.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina 1-sustituídos, y sales de los mismos, - representados por la fórmula general,



(I)

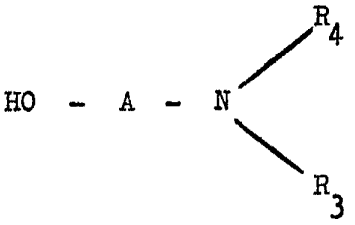
donde A significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada que tiene 1-5 átomos de carbono; R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; y R_4 significa un grupo alcohilo inferior, con tal que R_3 y R_4 puedan formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituído junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y pudiendo contener dicho anillo heterocíclico además un hetero-átomo, procedimiento que comprende condensar un de

rivado de indol-2-carbonitrilo representado por la fórmula general,



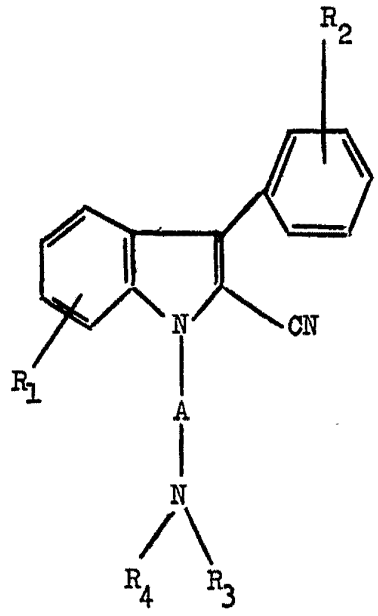
(V)

donde R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente, con un éster reactivo de amino-alcohol representado por la fórmula general,



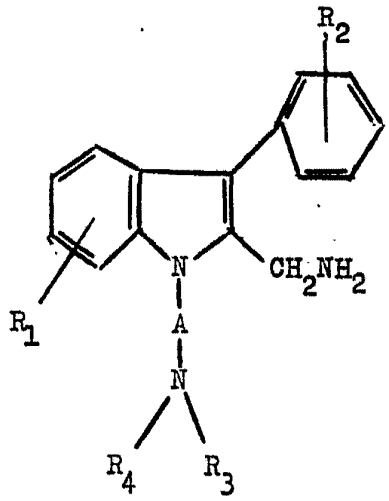
(VI)

donde A, R_4 y R_3 son como se ha definido arriba; reducir el derivado 1-sustituído de indol-2-carbonitrilo resultante, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(III)

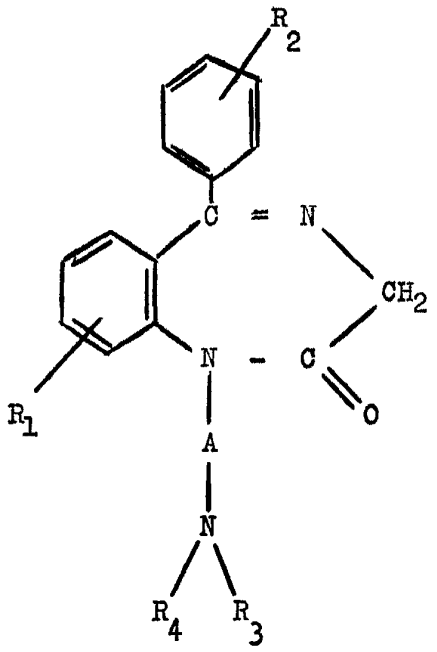
donde A, R_1, R_2 R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente, y poner en contacto después con un agente oxidante el 2-aminometilindol 1-sustituído resultante, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(II)

donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente.

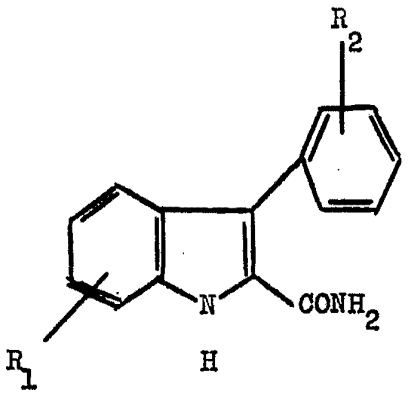
5.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina 1-sustituídos y sales de los mismos, representados por la fórmula general,



(I)

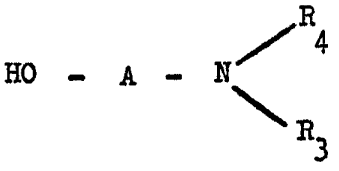
donde A significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada que tenga 1-5 átomos de carbono; R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; y R_4 significa

un grupo alcohilo inferior, con tal que R_4 y R_3 puedan formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituído junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y pudiendo contener además dicho anillo heterocíclico un hetero-átomo, procedimiento que comprende condensar un derivado de indol-2-carboxamida representado por la fórmula general,



(VII)

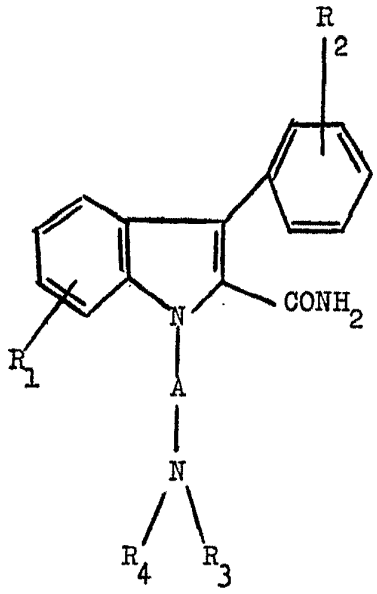
donde R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente, con un éster reactivo de un amino-alcohol representado por la fórmula general,



(VI)

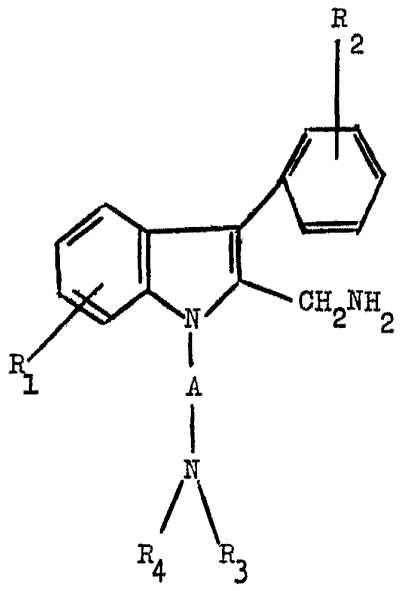
donde A, R_4 y R_3 son como se ha definido anteriormente; reducir el derivado 1-sustituído de indol-2-carboxamida resultante, o una sal del mismo, representado por la fór-

mula general,



(IV)

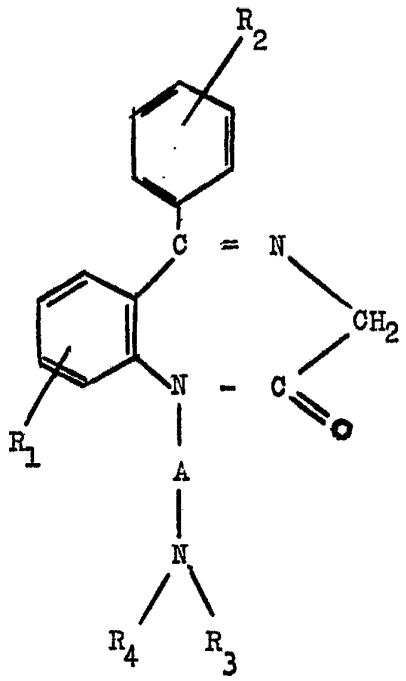
donde A, R_1, R_2 R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente; y poner después en contacto con un agente oxidante el 2-aminometilindol 1-sustituído resultante, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(II)

donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente.

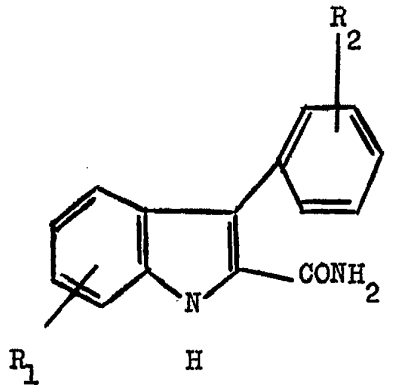
6.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina 1-sustituídos, y sales de los mismos, - representados por la fórmula general,



(I)

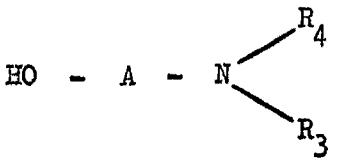
donde A significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada que tiene 1-5 átomos de carbono; R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcohilo halogenado; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcohilo halogenado; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; y R_4 significa un grupo -

alcohilo inferior, con tal que R_3 y R_4 puedan formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituído junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y pudiendo contener además dicho anillo heterocíclico un hetero-átomo, procedimiento que comprende condensar un derivado de indol-2-carboxamida representado por la fórmula general,



(VII)

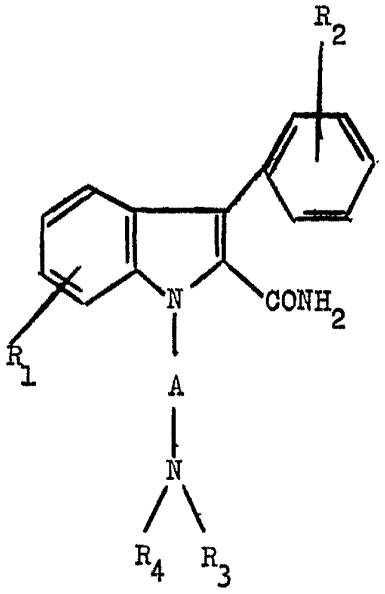
donde R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente, con un éster reactivo de un amino-alcohol representado por la fórmula general,



(VI)

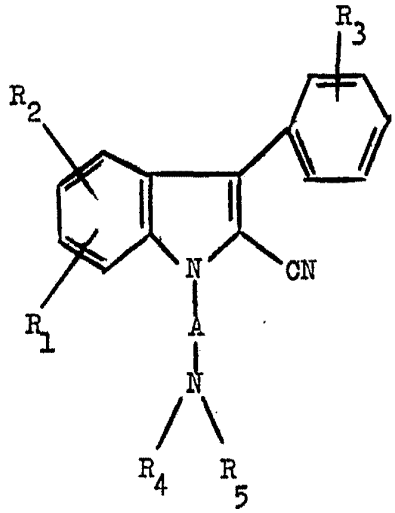
donde A, R_3 y R_4 son como se ha definido arriba; deshidratar el derivado 1-sustituído de indol-2-carboxamida resultante, o una sal del mismo, representado por la fór-

mula general,



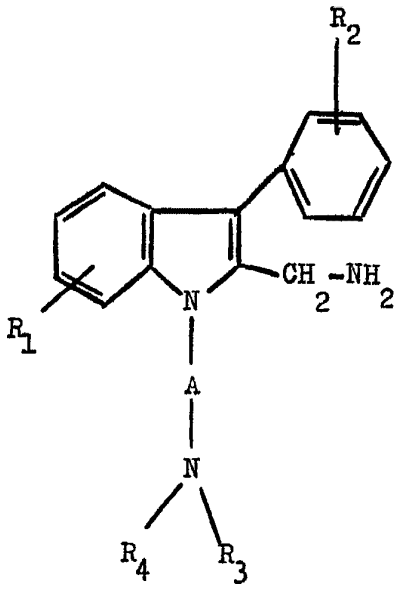
(IV)

donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente; reducir el derivado 1-sustituído de indol-2-carbonitrilo resultante, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(III)

donde A, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son como se ha definido anteriormente; y poner en contacto luego con un agente oxidante el 2-aminometilindol 1-sustituído resultante, o una sal del mismo, representado por la fórmula general,



(II)

donde A, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se ha definido anteriormente.

7.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina 1-sustituídos.

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

361194

24 ENE

Esta Memoria consta de setenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 ENE. 1969

P.A.

Alberto de Elzaburu
Vice Decano.

17-1-69