

P. - 45.738

~~383586~~

383586

| |
|---------------------|
| POS-22797 |
| SUMITOMO |
| DIRECCION TECNICA |
| CLASIFICACION P. C. |
| CLASE 07 A 61 |
| SUBCLASE D K |

Memoria descriptiva

15 OCT



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.

entidad / de nacionalidad japonesa

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE 1-HIDRO-
XIALCOHIL-BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional 007d)

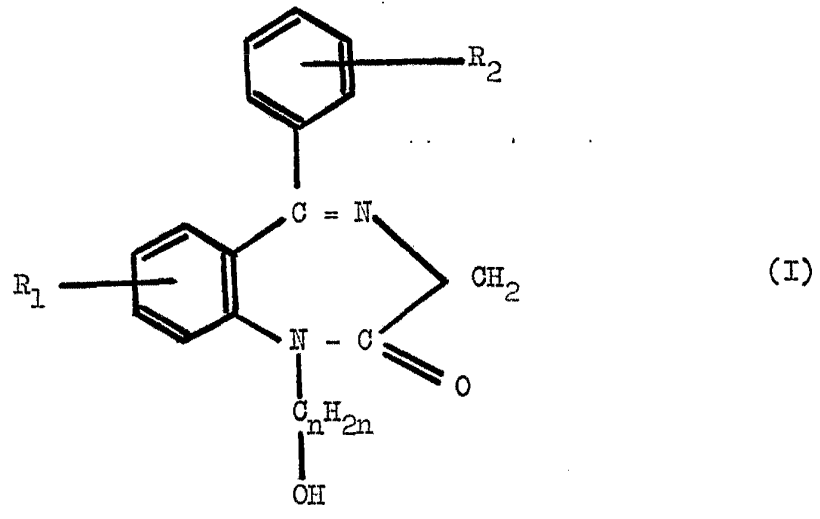
10.10.70.

15 000

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina. Más particularmente, la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula (I)

5

10



15

en la que R_1 y R_2 representan, individualmente, hidrógeno, halógeno, alcoholo de C_1-C_4 , trifluorometilo o nitro, y n representa un número entero de 1 a 4, o sus sales.

20

En los compuestos representados por la fórmula (I) antedicha, los ejemplos de halógeno incluyen cloro, bromo, yodo y flúor; y el ejemplo del alcoholo de C_1-C_4 incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y butilo terciario. El grupo $-C_nH_{2n}-$ es un alcoholeno recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, metil-etileno, trimetileno, etil-etileno, y similares.

25

Los derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona representados por la fórmula (I) tienen efectos notables como tranquilizantes, relajadores musculares, antiespasmó

30
10.10.70.



15

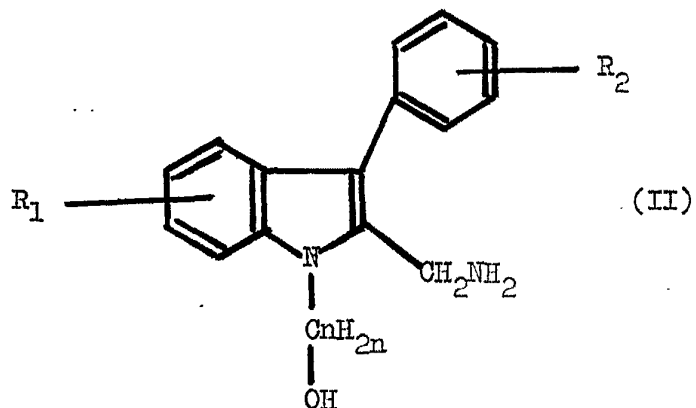
dicos, anticonvulsivos e hipnóticos, y son de gran importancia como medicamentos.

Hasta ahora se han descrito pocos procedimientos para producir estos derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona. Es conocida, por ejemplo, la obtención de los derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona sintetizando 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona no sustituida en posición 1-, y después alcohilando el compuesto resultante, preferiblemente después de efectuar primero la conversión de los compuestos no sustituidos en posición 1- en un derivado de 1-sodio del mismo, con halogenuro de hidroxialcoholo (J.V. Earley y otros, J. Med. Chem. 11, 744-777 (1968)); patente de los EE.UU. Nº 3.391.138 (1968)).

Contrariamente a estos procedimientos, en la presente invención se ha comprobado, inesperadamente, que pueden prepararse fácilmente y de modo económico derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula (I), con altos rendimientos y alta pureza, haciendo reaccionar un derivado de 2-aminometilindol que tiene la fórmula

20

25



30

10.10.70.

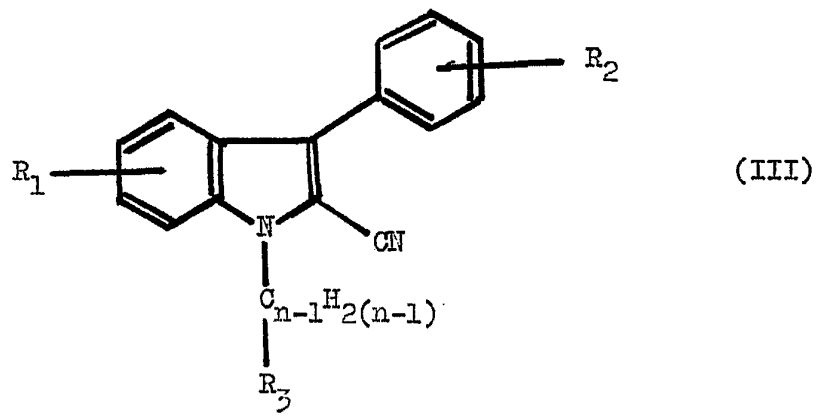
donde R_1 , R_2 y n son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, con un agente oxidante apropiado. Por

15 00

tanto, este nuevo y útil procedimiento difiere marcadamente de los métodos conocidos, y representa un perfeccionamiento con respecto a los mismos.

Los derivados de 2-aminometilindol de la fórmula (II), que se emplean en el procedimiento de la invención, son nuevos compuestos. Se preparan fácilmente reduciendo derivados de indol-2-carbonitrilo sustituidos en posición 1-, que tienen la fórmula

10



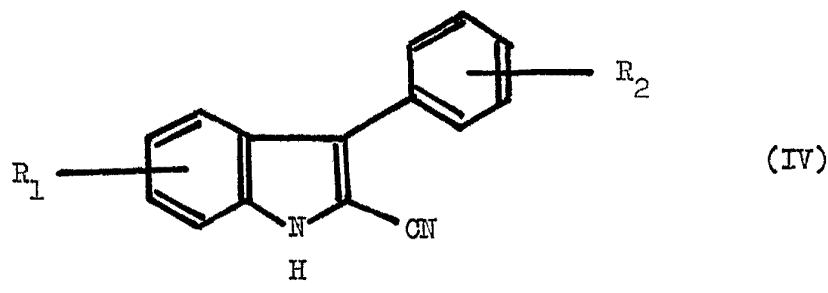
15

en la que R_1 , R_2 y n son como se han definido anteriormente, y R_3 representa un grupo alcoxi(C_1 - C_4)-carbonilo, carboxi, hidroximetilo, o un grupo alcanoil(C_1 - C_4)oxi-metilo.

20

Los nuevos derivados de indol-2-carbonitrilo sustituidos en posición 1- de la fórmula (III) se obtienen con altos rendimientos condensando derivados de indol-2-carbonitrilo no sustituidos en posición 1-, de la fórmula

25

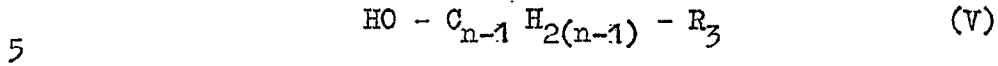


30

10.10.70.

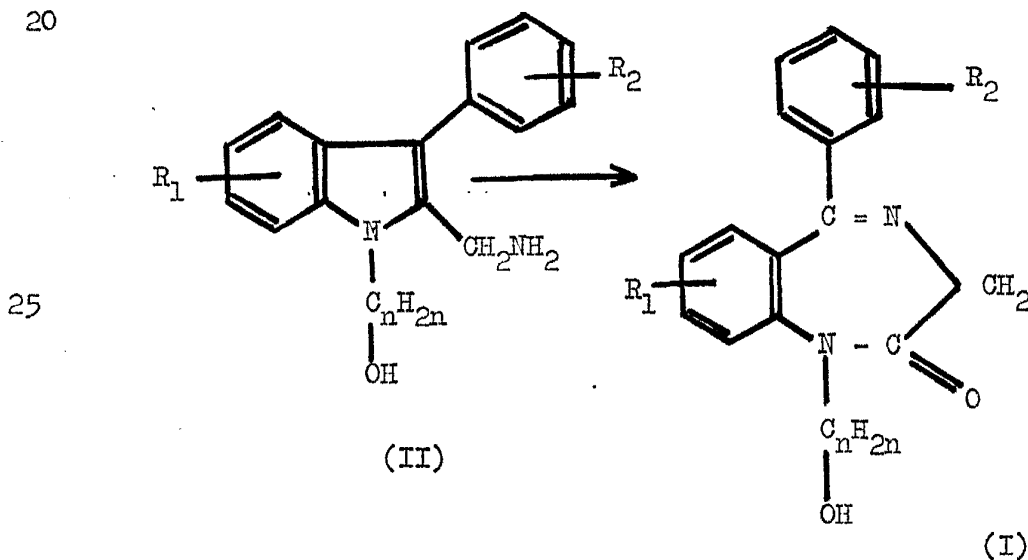
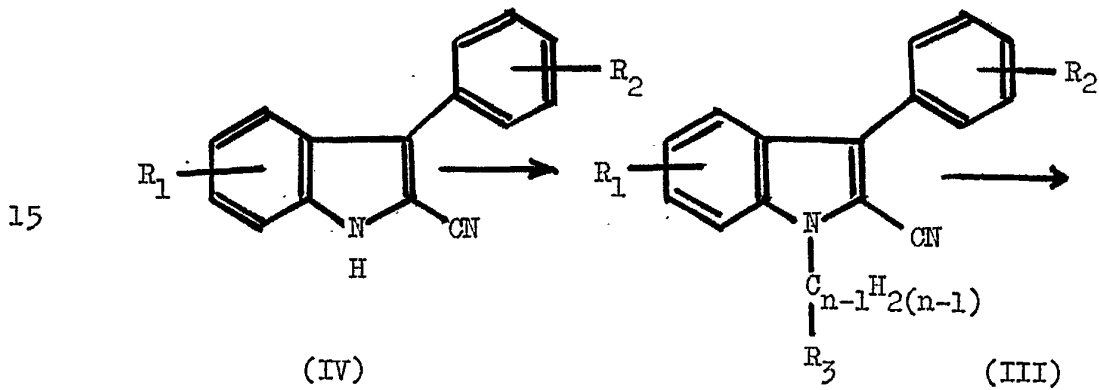


donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados citados anteriormente, con ésteres reactivos de compuesto representado por la fórmula



en la que R_3 y n son como se han definido anteriormente.

Según ello, el procedimiento de la presente invención para producir los derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula (I) se muestra en el siguiente esquema de la reacción:



30
10.10.70.

Un objeto de la presente invención es pro-



porcionar un procedimiento nuevo y económicamente ventajoso para producir derivados de 1,4-benzodiazepín-2-ona de la fórmula (I), y sus sales.

5 Otros objetos de la invención se deducirán de la Memoria descriptiva que se expone a continuación.

Para conseguir los anteriores objetos, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-aminometilindol representado por la fórmula (II), o una sal del mismo, con un agente oxidante.

15 El procedimiento de la presente invención se lleva a cabo por medio de una reacción de ampliación o expansión de un anillo de indol a un anillo de benzodiazepina.

Ejemplos de las sales de los derivados de 2-aminometilindol incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato. Los agentes oxidantes para este procedimiento incluyen, por ejemplo, ozono, peróxido de hidrógeno, perácidos (por ej. ácidos perfórmico, peracético y perbenzoico), ácido crómico, peryodato de sodio, permanganato de potasio y dióxido de manganeso, pero no se limitan a los compuestos nombrados. Un agente oxidante preferible es el ácido crómico o el ozono. Generalmente, la reacción transcurre rápidamente a temperatura ambiente, pero la temperatura puede ser superior o inferior, según se requiera, para lograr el control deseado de la reacción, y la temperatura de reacción varía también según el agente oxidante empleado. La reacción es efectuada preferiblemente en presencia de un disolvente o mezcla de di-

30
10.10.70.



solventes. La elección del disolvente depende del agente oxidante empleado, y se selecciona del grupo que consta de agua, acetona, tetracloruro de carbono, ácido acético, ácido sulfúrico y similares. El agente oxidante se utiliza en la cantidad estequiométrica o superior.

Si la oxidación se lleva a cabo utilizando ácido crómico en presencia de ácido acético, es preferible que el ácido crómico pueda emplearse en 2-3 veces la cantidad equimolar, y la reacción pueda llevarse a cabo a temperatura ambiente. Un derivado de 2-aminometilindol se disuelve o se pone en suspensión en el disolvente, y el agente oxidante se añade a la disolución o suspensión con agitación. Generalmente la reacción se completa dentro de aproximadamente 24 horas.

En el caso de que la oxidación se efectúe utilizando ozono, un derivado de 2-aminometilindol se disuelve o pone en suspensión en el disolvente, tal como ácido fórmico, ácido acético, tetracloruro de carbono, o similar, y se hace burbujear oxígeno ozonizado en la disolución o suspensión, preferiblemente a temperatura ambiente, con agitación.

El derivado de 1,4-benzodiazepin-2-ona deseado puede separarse de la mezcla de reacción en forma cruda por extracción, con o sin neutralización previa, y después por evaporación hasta sequedad. El producto es purificado después, si se desea, por recristalización a partir de un disolvente adecuado, tal como etanol, isopropanol o similar, de una manera convencional.

El derivado de 1,4-benzodiazepin-2-ona obtenido por el procedimiento antes mencionado puede aislar

10.10.70.



MAY 1971

5 se también en forma de una sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido (por ej. un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o crómico, o un ácido orgánico tal como el ácido maleico, fumárico, succínico o acético).

Según el procedimiento de la presente invención, se producen derivados de 1,4-benzodiazepin-2-ona, y sales de adición de ácido de los mismos, tales como los que se muestran a continuación:

10 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 1-(beta-hidroxietil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxietil)-5-(p-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

30
23.4.71.

1-(beta-hidroxietil)-5-(p-bromofenil)-7-



1971

383586

cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxi-etil)-5-(o-bromofenil)-7-

cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxi-etil)-5-(o-toluil)-7-cloro-

1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(gamma-hidroxi-propil)-5-fenil-7-cloro-

1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(gamma-hidroxi-propil)-5-fenil-1,3-dihi-

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

1-(beta-hidroxi-propil)-5-(o-clorofenil)-

7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(gamma-hidroxi-propil)-5-(o-fluorofenil)

-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(gamma-hidroxi-propil)-5-(o-clorofenil)-

7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(beta-hidroxi-alfa-metil-etil)-5-fenil-7-

cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-hidroxi-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro

-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

A continuación se explica el procedimiento para preparar los compuestos de 2-aminometilindol de la fórmula (II).

Los derivados de indol-2-carbonitrilo no sustituidos en posición 1- de la fórmula (IV) se condensan con los ésteres reactivos de compuestos de la fórmula (V), con lo que pueden obtenerse fácilmente los derivados de indol-2-carbonitrilo sustituidos en posición 1- de la fórmula (III).

23.4.71.

15 OCT. 1971



Ejemplos del éster reactivo incluyen ésteres de ácidos halohídricos, tales como cloruro, bromuro y yoduro y ésteres de ácido sulfónico tales como metanosulfonato, p-toluensulfonato, beta-naftalensulfonato y triclormetanosulfonato. La reacción puede efectuarse haciendo reaccionar un derivado de indol-2-carbonitrilo no sustituido en posición 1-, de la fórmula (IV) con un éster reactivo del compuesto de la fórmula (V) en presencia de un agente alcalino, o poniendo en contacto el derivado de indol-2-carbonitrilo no sustituido en posición 1-, de la fórmula (IV), con un agente alcalino, para formar la sal metálica, y poniendo después en contacto la sal metálica resultante con un éster reactivo del compuesto de la fórmula (V). Ejemplos del agente alcalino incluyen hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio o hidruro de litio, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de potasio, amidas de metal alcalino, tales como amida de sodio, amida de potasio o amida de litio, alcoholálcalis tales como butil-litio, fenilálcalis, tales como fenil-litio, alcoholatos de metal alcalino, tales como metilato de sodio, etilato de sodio, ter-butóxido de potasio, o similares. La reacción puede efectuarse generalmente en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes. Disolventes adecuados incluyen benceno, tolueno, xileno, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, éter difenílico, diglima, sulfóxido de dimetilo, metil-etil-cetona, N-metil pirrolidona, y similares, y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente la temperatura ambiente y el punto de ebullición

5
10
15
20
25
30

10.10.70.

150 

del disolvente empleado.

El compuesto de la fórmula (III) en el que R_3 es carboxi puede prepararse también hidrolizando el compuesto correspondiente de la fórmula (III) en el que R_3 es alcoxicarbonilo.

5

El derivado de indol-2-carbonitrilo sustituido en posición 1- de la fórmula (III) así obtenido, puede convertirse en el correspondiente derivado de 2-aminometil-indol de la fórmula (II) poniendo en contacto dicho derivado de indol-2-carbonitrilo sustituido en posición 1- de la fórmula (III) con un agente reductor. Esto es, la reducción de dichos derivados de carbonitrilo se lleva a cabo, como ejemplo, por reducción electrolítica, reducción con metales alcalinos en alcoholes, reducción catalítica empleando sistemas de paladio-, níquel- ó platino-, o reducción empleando complejos de hidruro de metal, que incluyen hidruro de litio y aluminio, diborano, hidruro de boro, y su mezcla con un ácido tal como cloruro de aluminio, cloruro férrico, trifluoruro de boro, cloruro de hidrógeno o similares. Son agentes reductores particularmente preferibles el hidruro de litio y aluminio, o la mezcla, por ejemplo, de hidruro de aluminio y litio y cloruro de aluminio, o de borohidruro de sodio y cloruro de aluminio, o borohidruro de sodio y trifluoruro de boro, o similares, por su selectividad y manejo sencillo.

10

15

20

25

Los nuevos derivados de 2-aminometilindol antes citados de la fórmula (II) forman sales con ácidos minerales y ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, etanosulfónico, beta-hidroxietanosulfónico, acético,

30
10.10.70.

383586



15

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

Según el procedimiento de la presente invención, se producen derivados de 1-hidroxi-2-aminometilindol, y sales por adición de ácidos de los mismos, como las que se exponen a continuación.

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-fenilindol

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol

10

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-fenil-5-bromoindol

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-fenil-5-nitroindol

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-fenil-5-trifluorometilindol

15

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-indol

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-(o-clorofenil)-5-cloroindol.

20

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-(p-clorofenil)-5-cloroindol.

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-(p-bromofenil)-5-cloroindol.

1-(alfa-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol

25

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-(o-bromofenil)-5-cloroindol.

1-(beta-hidroxi-etil)-2-aminometil-3-(o-toluil)-5-cloroindol

1-(gamma-hidroxi-propil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol

30

10.10.70.



1500

1-(beta-hidroxi-propil)-2-aminometil-3-(o-clorofenil)-
5-cloroindol.

1-(gamma-hidroxi-propil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)
-5-cloroindol.

5 1-(gamma-hidroxi-propil)-2-aminometil-3-(o-clorofenil)
-5-cloroindol

1-(beta-hidroxi-alfa-metiletil)-2-aminometil-3-fenil-
5-cloroindol.

1-hidroximetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol

10 Esta invención se expone además en los
Ejemplos siguientes de realizaciones preferidas de la mis-
ma, y que se presentan con fines de ilustración, y no es-
tán destinados a limitar el objeto de la invención.

EJEMPLO 1

15 Una disolución de 6 g. de 2-ciano-3-(o-fluo-
rofenil)-5-cloroindol en 40 ml. de N,N-dimetilformamida
se añade a una suspensión de 1 g. de hidruro de sodio al
63% (en aceite mineral) en 20 ml. de N,N-dimetilformamida.
La mezcla se calienta a 50-60°C durante 1,5 horas. La mez-
20 cla resultante se enfría, y se le añade gota a gota una
disolución de 7 ml. de acetato de 2-bromoetilo en 20 ml.
de tolueno, a 10-15°C, y con enfriamiento. La mezcla se
calienta a 125-130°C durante 27 horas, con agitación. La
mezcla de reacción es enfriada, vertida en agua de hielo,
25 y sometida a extracción con éter. Los extractos en éster
se combinan, se lavan con disolución saturada de cloruro
de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran
hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre gel de
sílice, dando 5,7 g. de 1-(beta-acetoxietil)-2-ciano-3-(o-
30 fluorofenil)-5-cloroindol en forma de un aceite incoloro,

10.10.70.



15 00

que muestra una absorción de carbonilo a 1740 cm^{-1} y absorción de nitrilo a 2220 cm^{-1} en el espectro infrarrojo.

EJEMPLO 2

Una disolución de 1 g. de 2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en 10 ml. de N,N-dimetilformamida se añade a una suspensión de 0,2 g. de hidruro de sodio al 63% (en aceite mineral) en 10 ml. de N,N-dimetilformamida. La mezcla se calienta a 50-60°C durante 90 minutos. La mezcla resultante se enfría, y se le añade gota a gota una disolución de 3 ml. de cloroacetato de etilo en 10 ml. de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita a 20-25°C durante 45 horas. La mezcla de reacción se trata de manera similar a la del Ejemplo 1, dando 1-(etoxicarbonilmetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en forma de un aceite amarillo pálido. El espectro infrarrojo muestra bandas de absorción a 1740 cm^{-1} (carbonilo) y 2220 cm^{-1} (nitrilo).

El 1-(etoxicarbonilmetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol se trata con disolución metanólica al 10% de hidróxido de potasio, a temperatura ambiente y durante 2 días. La mezcla de reacción se diluye con agua y se lava con éter. La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico al 10%, los precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan, dando 1-(carboximetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol. La recristalización a partir de benceno da agujas incoloras, de p. de f. 174-176°C.

EJEMPLO 3

Según un procedimiento similar al del Ejemplo 2, pero utilizando cloroacetato de metilo en lugar de etilo.



gar de cloroacetato de etilo, se obtiene 1-(metoxicarbo-
nilmetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en forma
de un aceite amarillo. El espectro infrarrojo muestra ban-
das de absorción a 2220 cm^{-1} (nitrilo) y 1735 cm^{-1} (carbo-
nilo).

EJEMPLO 4

Seis gramos (6 g.) de 2-ciano-3-(o-fluoro-
fenil)-5-cloroindol en 20 ml. de N,N-dimetilformamida, y
una suspensión de 1,2 g. de hidruro al 63% (en aceite mi-
neral) en 20 ml. de N,N-dimetilformamida, se tratan se-
gún el procedimiento similar al del Ejemplo 1. La mezcla
resultante se enfría, y se le añade gota a gota una diso-
lución de 5 g. de bromuro de 2-hidroxietilo en 10 ml. de
N,N-dimetilformamida. Después, la mezcla es agitada a tem-
peratura ambiente durante 1 hora y calentada a $80-90^{\circ}\text{C}$ du-
rante 15 horas. La mezcla de reacción se trata según un
procedimiento similar al del Ejemplo 1, pero se utiliza
cloroformo en lugar de éter, dando 1-(beta-hidroxietil)-
2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en forma de pris-
mas incoloros, de p. de f. $102-104^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 5

A una disolución de 0,8 g. de 1-(beta-ace-
toxietil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en 50 ml.
de éter anhidro se añade 1 g. de hidruro de litio y alumi-
nio, y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 12 ho-
ras. La mezcla de reacción se enfría, y se le añade agua
gota a gota. La capa etérea se separa por decantación, y
el residuo se somete a extracción con éter. Las capas eté-
reas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio, y se
concentran hasta sequedad. El residuo se disuelve en éter

10.10.70.

15 00



anhidro y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo, dando clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol, que es recristalizado a partir de metanol-acetona, dando placas incoloras, de p. de f. 240-241°C (con descomposición).

5

EJEMPLO 6

Según un procedimiento similar al del Ejemplo 5, pero utilizando 1 g. de 1-(metoxicarbonilmetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en lugar de 0,8 g. de 1-(beta-acetoxietil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol, se obtiene clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol.

10

Este producto es idéntico al preparado en el Ejemplo 5.

15

EJEMPLO 7

Según un procedimiento similar al del Ejemplo 5, pero utilizando 1-(carboximetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5 cloroindol en lugar de 1-(beta-acetoxietil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol, se obtiene clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol. Este producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 5.

20

EJEMPLO 8

Según un procedimiento similar al del Ejemplo 5, pero utilizando 1-(etoxicarbonilmetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en lugar de 1-(beta-acetoxietil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol se obtiene clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol. Este producto es idéntico al preparado en el Ejemplo 5.

25

30

10.10.70.

383586



1971

EJEMPLO 9

De igual modo, utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 5, pero sustituyendo 1-(etoxicarbonylmetil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol por 1-(beta-hidroxi-
5 1-(beta-hidroxi-
etil)-2-ciano-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol, se obtiene clorhidrato de 1-(beta-hidroxi-
etil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol. Este producto es idéntico al preparado en el Ejemplo 8.

EJEMPLO 10

10 Se hace pasar ozono a través de una disolución agitada de 1,2 g. de clorhidrato de 1-(beta-hidroxi-
etil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol en 40 ml. de ácido acético, a 15-19°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, y se hace básica
15 añadiendo amoníaco acuoso, y se somete a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se destila bajo presión reducida hasta que queda un residuo aceitoso, que se disuelve en éter
y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo, dando clorhidrato de 1-(beta-hidroxi-
20 1-(beta-hidroxi-
etil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. La recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter da prismas de color amarillo pálido, de p. de f. 194-196°C (con descomposición).

25 El clorhidrato así obtenido se disuelve en agua, se hace básico añadiendo amoníaco acuoso y después se somete a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del cloroformo da la base libre en forma de un produc-
30 to aceitoso que es recristalizado a partir de etanol. La

30
23.4.71.



AY. 1971

recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter isopropílico da prismas incoloros, p. de f. 114-116°C.

EJEMPLO 11

5 Empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 10, pero sustituyendo 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol por 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-nitroindol, se obtiene 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. La recristalización a partir de una
10 mezcla de etanol-cloroformo da placas incoloras de p. de f. 235-236°C.

EJEMPLO 12

Según un método similar al del Ejemplo 10, pero utilizando clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol en lugar de clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol, se obtiene 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. La recristalización a partir de etanol da prismas incoloros, de p. de f.
15 158-160°C.

De modo similar se preparan los compuestos siguientes:

1-(beta-hidroxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 1-(beta-hidroxietil)-5-(o-toluil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(gamma-hidroxiopropil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

30 1-(gamma-hidroxiopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

23.4.71.



1-(gamma-hidroxiopropil)-5-(o-clorofenil)-
7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

1-(gamma-hidroxiopropil)-5-(o-toluil)-7-clo
ro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

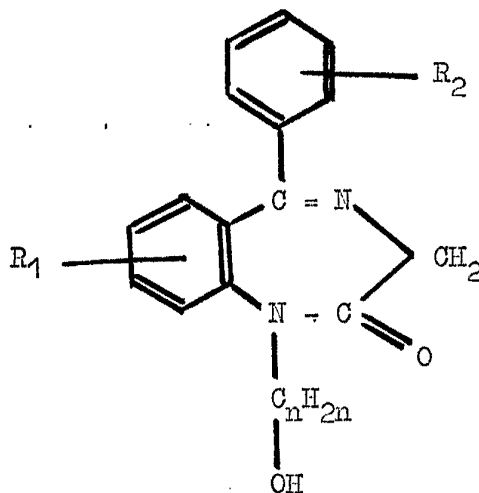
1-(gamma-hidroxiopropil)-5-fenil-7-nitro-
1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

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:

10

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



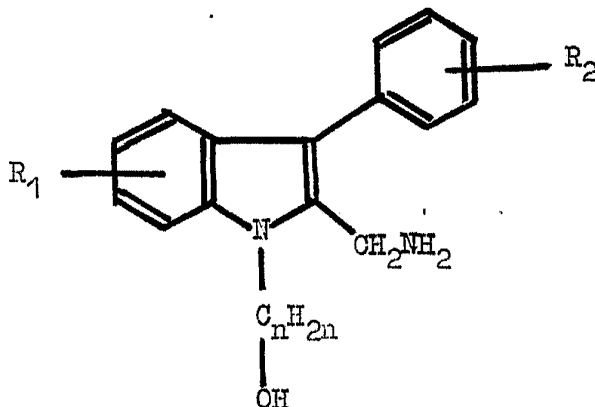
14
10.10.70.

en la que R₁ y R₂ representan, individualmente, hidrógeno,



150

halógeno, alcoholo de C_1-C_4 , trifluorometilo o nitro; y n representa un número entero de 1 a 4, o sales de los mismos, que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-aminometilindol, representado por la fórmula



5 en la que R_1 , R_2 y n son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, con un agente oxidante, para producir el derivado de 1-hidroxiálcoholbenzodiazepina; y después, si se desea, hacer reaccionar el derivado de 1-hidroxiálcoholbenzodiazepina con un ácido, para producir una sal por adición de ácido del derivado de 1-hidroxiálcoholbenzodiazepina.

10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante es ozono, peróxido de hidrógeno, ácido perfórmico, ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido crómico, peryodato de sodio, permanganato de potasio o dióxido de manganeso.

15 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes inertes.

20 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el derivado de 2-aminometilindol es he

10.10.70.

13-3-71



cho reaccionar con una cantidad estequiométrica, o mayor, de ácido crómico u ozono, en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes inertes y a temperatura ambiente, para producir el derivado de 1-hidroxiálcoholbenzodiazepina.

5

5.- Un procedimiento para producir derivados de 1-hidroxiálcohol-benzodiazepina.

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

10

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

16 JUL 1971

Madrid,

P. A.

Alfonso de Sumburu
[Handwritten signature]

G.D.S.
25.6.71

[Large handwritten signature]