

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 483301	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 10 AGO. 1979	

RAN 4008/298-004

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	8563/78	11 Agosto 1978	Suiza
	6296/79	5 Julio 1979	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD 403/10, 413/10, 417/10; A61K	31/42, 31/425, 31/55

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Albert Eduard Fischli
André Szente

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

74 REPRESENTANTE

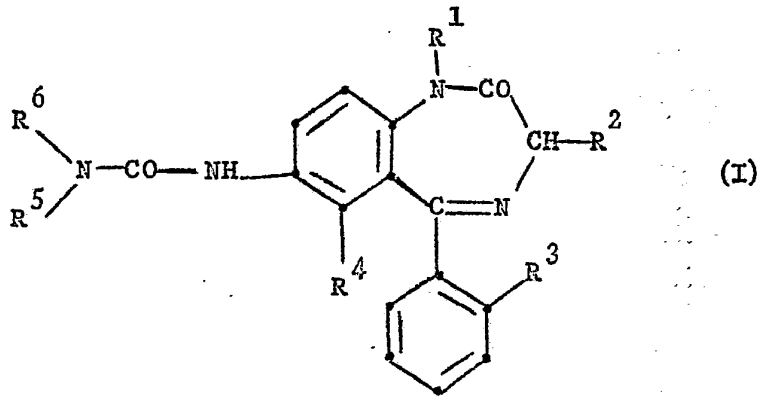
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

**POOR
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de benzodiazepina. Mas particularmente el invento se refiere a derivados de benzodiazepina de la fórmula general

5



10

en donde

¹R¹ representa un grupo de alquilo inferior,

²R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

15

³R³ representa un átomo de halógeno y

⁴R⁴ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y

⁵R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y

20

⁶R⁶ representa un grupo de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o aciloxialquilo inferior o

⁵R⁵ representa un átomo de hidrógeno y

⁶R⁶ representa un grupo de arilo o aralquilo inferior o

⁵R⁵ y ⁶R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que es-

25

tan enlazados representan un heterociclo de

trigonal a heptagonal que, en el caso de ser por lo menos pentagonal, puede contener como un miembro de anillo un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo de la fórmula >N-R^7 , en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

Los objetos del presente invento son los derivados de benzodiazepina de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, la preparación de dichos derivados y sales, los intermediarios para la preparación de dichos derivados, los medicamentos que contienen uno o mas derivados de benzodiazepina de la fórmula I o sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, la preparación de estos preparados así como el empleo de los derivados de benzodiazepina de la fórmula I y de sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia en el control o prevención de enfermedades.

Tal como se utiliza en esta descripción el término "alquilo inferior", solo o en combinaciones tal como en "hidroxialquilo inferior" y similares denota grupos hidrocarbónicos saturados de cadena lineal o de cadena ramificada conteniendo a lo sumo 7 átomos de carbono, de preferencia a lo sumo 4, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, etc.

El término "hidroxialquilo inferior" incluye grupos tal como 2-hidroxietilo, 3-hidroxietilo y similares.

Los grupos de aciloxialquilo inferior son grupos de alquilo inferior substituidos por grupos de aciloxilo

5 inferior y entran principalmente en consideración los grupos de alquilo inferior substituidos por grupos de alcanoiloxilo inferior, por ejemplo grupos de acetoxialquilo inferior tal como 2-acetoxietilo. En calidad de grupos de arilo entran principalmente en consideración el grupo de fenilo o los

10 grupos de fenilo substituidos, por ejemplo un grupo de fenilo monosubstituido por halógeno o alcóxilo inferior tal como p-clorofenilo o p-metoxifenilo. El término "aralquilo inferior" significa un grupo de alquilo inferior substituido por un grupo de arilo tal como, por ejemplo, bencilo. Cuando R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un heterociclo de trigonal a heptagonal entran principalmente en consideración grupos de aziridina, pirrolidina, N-metilpiperacina, tiazolidina, morfolina y tiomorfolina.

20 Entre los compuestos de la fórmula I preferidos se encuentran aquellos en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno. En la fórmula I, R^3 representa, de preferencia, un átomo de flúor y R^4 representa, de preferencia, un átomo de hidrógeno o de cloro.

25 Un compuesto muy especialmente preferido

de la fórmula I es 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxietil) urea.

Otros compuestos de la fórmula I que son especialmente preferidos son

5 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-metilurea,

1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxi-1-metiletil) urea,

10 N-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1-pirrolidino-carboxamida,

1-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-metilurea,

1-n-butil-3-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]urea y

15 3-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1-etil-1-metilurea, así como

1-terciobutil-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]urea,

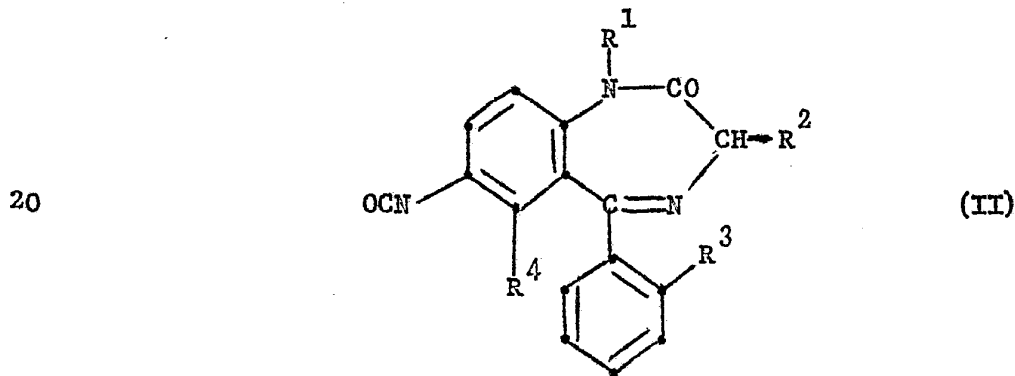
20 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(p-metoxifenil) urea,

1-bencil-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]urea,

25 3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1,1-dimetilurea,

- 1-etil-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-
-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1-metilurea,
N-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-
-1,4-benzodiazepin-7-il]-1-aziridincarboxamida,
5 1-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-
-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-etilurea,
1-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-
-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxietil)urée y
3-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-
10 -oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1,1-dietilurea.

según el procedimiento proporcionado por
el presente invento los derivados de benzodiazepina antes
citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus
sales de adición de ácido aceptables en farmacia) se pre-
15 paran (a) haciendo reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula general



en donde

25 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado, con un compuesto amínico de la fórmula general

5



en donde

R^5 y R^6 tienen el significado antes indicado,

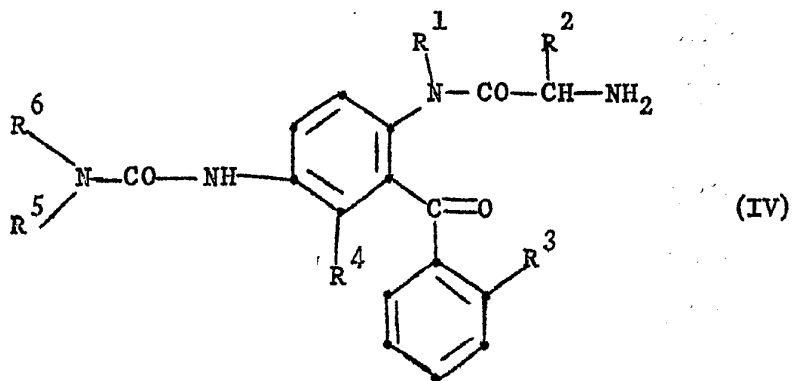
o bien

10

(b) ciclizando un compuesto de la fórmula

la general

15



en donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 tienen el significado antes

20

tes indicado,

o bien

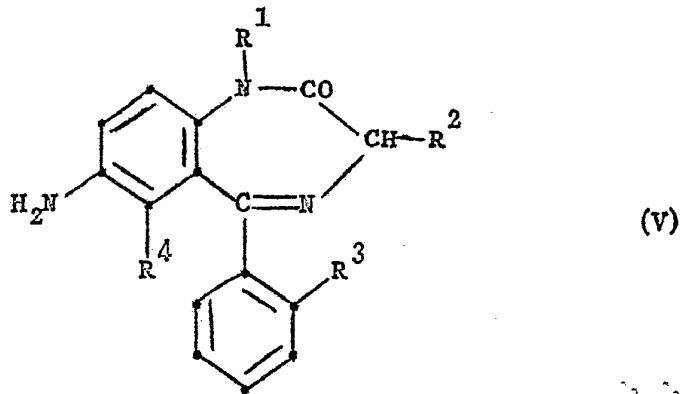
c) haciendo reaccionar un derivado de

benzodiazepina de la fórmula general

25



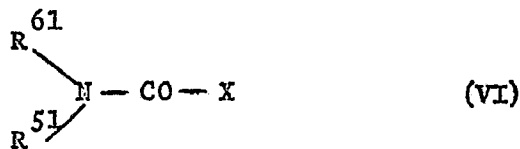
5



en donde

10

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado, con un haluro de la fórmula general



en donde

15

X representa un átomo de halógeno y

R^{51} representa un grupo de alquilo inferior y

R^{61} representa un grupo de alquilo inferior o de aciloxialquilo inferior o

20

R^{51} y R^{61} junto con el átomo de nitrógeno al que

están enlazados representan un heterociclo de trigonal a heptagonal que, cuando es por lo menos pentagonal, puede contener como un miembro

de anillo un átomo de oxígeno o de azufre o un

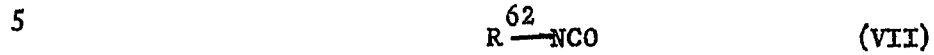
grupo de la fórmula  en donde R^{71}

25

representa un grupo de alquilo inferior,

o bien

(d) haciendo reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula y anterior con un isocianato de la fórmula general

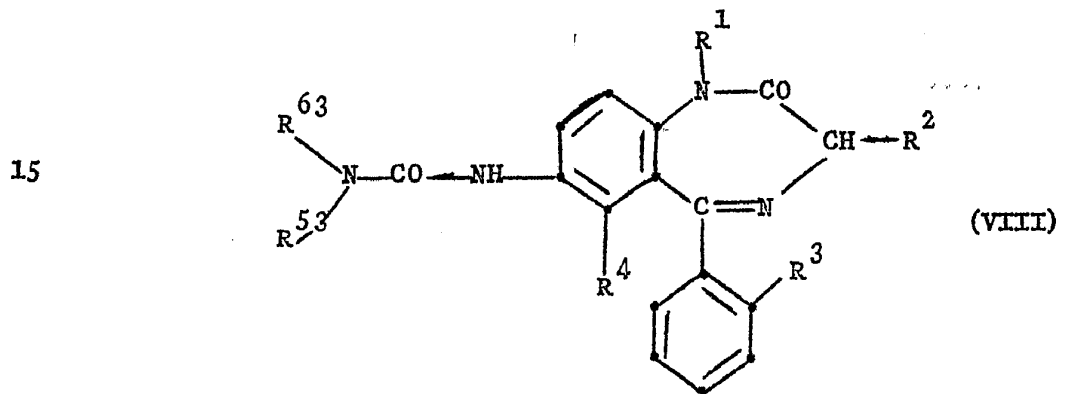


en donde

$\text{R}^{\overset{62}{\leftarrow}}$ representa un grupo de alquilo inferior, aciloxi alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior,

o bien

10 (e) separando el grupo o grupos protectores de un derivado de benzodiazepina de la fórmula general



en donde

20 $\text{R}^{\overset{1}{\leftarrow}}$, $\text{R}^{\overset{2}{\leftarrow}}$, $\text{R}^{\overset{3}{\leftarrow}}$ y $\text{R}^{\overset{4}{\leftarrow}}$ tienen el significado antes indicado

y

$\text{R}^{\overset{53}{\leftarrow}}$ representa un grupo protector y

$\text{R}^{\overset{63}{\leftarrow}}$ representa un grupo de alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior o un grupo de la fórmula

25

-A-O-Y

(IX)

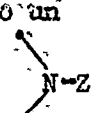
en donde

A representa un grupo de alquileo inferior e

Y representa un grupo protector, o

5 R⁵³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y

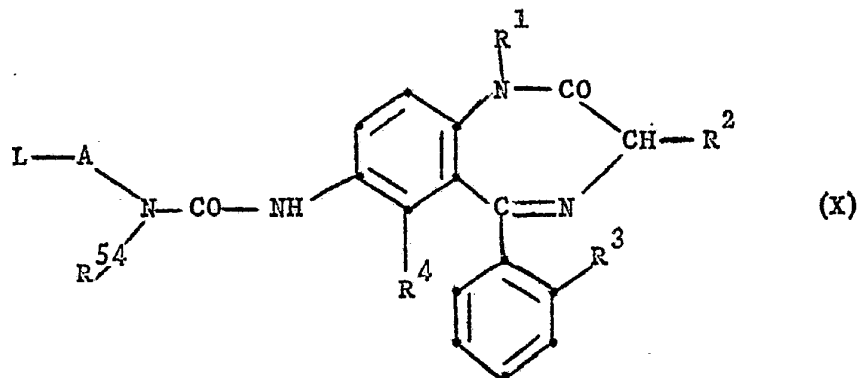
R⁶³ representa un grupo de la fórmula IX anterior o

10 R⁵³ y R⁶³ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un heterociclo de pentagonal a heptagonal que contiene como un miembro de anillo un grupo de la fórmula  N-Z en donde Z representa un grupo protector,

o bien

(f) convirtiendo un derivado de benzodiazepina

15 de la fórmula general



20

en donde

R¹, R², R³, R⁴ y A tienen el significado antes ind
cado,

25

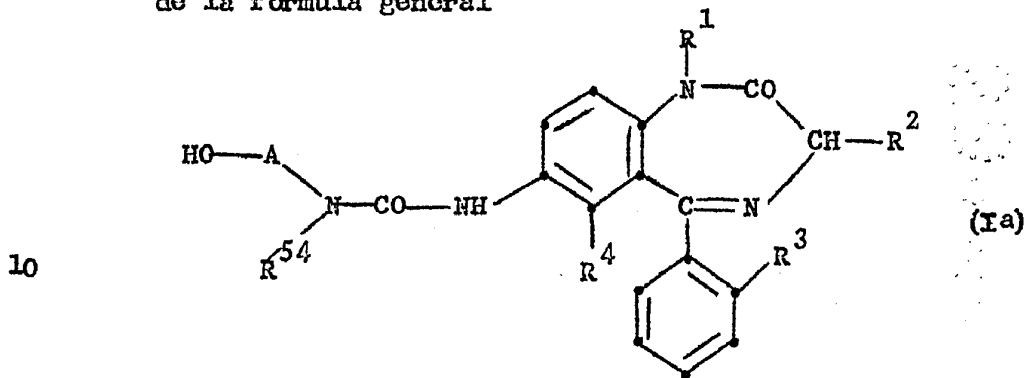
R⁵⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo

de alquilo inferior y

L representa un grupo partiente,

en un compuesto hidroxílico o aciloxílico correspondiente,
o bien

5 (g) acilando un derivado de benzodiazepina
de la fórmula general

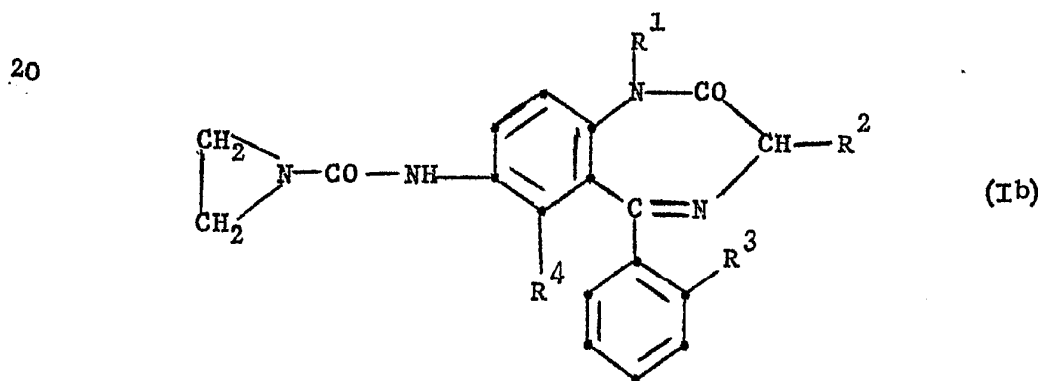


en donde

15 R¹, R², R³, R⁴, R⁵⁴ y A tienen el significado antes
indicado,

o bien

(h) abriendo hidrolíticamente el anillo
de aziridina en un derivado de benzodiazepina de la fórmula
general



25

en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado,
do,

o bien

5 (i) convirtiendo un derivado de benzodiazepina de la fórmula I en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

según la modalidad (a) del procedimiento los derivados de benzodiazepina de la fórmula I se preparan a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula II y compuestos amínicos de la fórmula III. En este caso el derivado de benzodiazepina de la fórmula II se prepara convenientemente, en la forma antes descrita a partir del derivado de benzodiazepina correspondiente de la fórmula y brevemente o inmediatamente antes de la reacción con el compuesto amínico de la fórmula III y se introduce en la reacción no en forma aislada sino en la solución en que se ha preparado previamente a partir del derivado de benzodiazepina correspondiente de la fórmula y.

20 Un compuesto amínico de la fórmula III puede adicionarse luego a la solución antes citada conteniendo el derivado de benzodiazepina de la fórmula II. Procediendo de este modo el compuesto amínico de la fórmula III puede utilizarse en forma de una solución o en ausencia de un disolvente. Cuando se utiliza un compuesto amínico que es

25

gaseoso a la temperatura del ambiente (por ejemplo en el caso de metilamina), éste puede introducirse como el gas en la solución antes citada conteniendo el derivado de benzodiacetina de la fórmula II.

5 por otra parte es también posible proporcionar el compuesto amínico de la fórmula III, convenientemente en forma de una solución, y luego adicionarle la solución antes citada conteniendo el derivado de benzodiacetina de la fórmula II.

10 En muchos casos es conveniente utilizar un exceso del compuesto amínico de la fórmula III y esto es evidentemente necesario cuando contiene mas de 1 átomo de nitrógeno que es capaz de reaccionar con un grupo de isocianato (por ejemplo en el caso de piperacina).

15 En calidad de disolvente para la modalidad (a) del procedimiento son apropiados diversos disolventes orgánicos que son inertes bajo las condiciones de reacción (por ejemplo hidrocarburos halogenados tal como dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, o-diclorobenceno, etc., éteres tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxetano, éter dimetilico de dietilenglicol, etc. o similares).

20 La reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto amínico de la fórmula III se lleva a cabo, convenientemente, a la temperatura del ambiente o a
25 una temperatura por debajo de la temperatura del ambiente.

Cuando se proporciona una solución del derivado de benzodiazepina de la fórmula II el compuesto amínico de la fórmula III debe adicionarse dentro de un tiempo breve, mientras que en el caso opuesto (o sea cuando se proporciona el compuesto amínico de la fórmula III y se le adiciona la solución del derivado de benzodiazepina de la fórmula II) no es crítica la prontitud con que se lleva a cabo la adición.

Según la modalidad (b) del procedimiento, los derivados de benzodiazepina de la fórmula I se preparan ciclizando un compuesto de la fórmula IV. La ciclización de un compuesto de la fórmula IV se lleva a cabo relativamente con facilidad; ésta puede hacerse expeditiva, de ser necesario mediante el reposo durante un largo tiempo y/o mediante el uso de calor. La ciclización puede llevarse a cabo en un medio neutro, alcalino o ácido, de preferencia en un medio alcalino. La ciclización se lleva a cabo convenientemente, en un disolvente orgánico inerte; por ejemplo, un hidrocarburo tal como benceno, tolueno, etc, un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, cloruro de metileno, etc, un éter tal como dioxano, etc. Las temperaturas apropiadas para la ciclización de los compuestos de la fórmula IV son temperaturas comprendidas entre la temperatura del ambiente y alrededor de 150°C dependiendo, evidentemente, del disolvente utilizado.

Los compuestos de la fórmula IV no precisan, necesariamente, ser utilizados en forma aislada y en muchos casos esto no es posible. Por lo general se ha encontrado conveniente ciclizar los compuestos de la fórmula IV directamente o dejarlos ciclizar sin aislamiento de la mezcla en donde se han preparado.

Según la modalidad (c) del procedimiento los derivados de benzodiazepina de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula V con un haluro de la fórmula VI. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente aceptor de ácido; por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, etc. o una base orgánica tal como un compuesto amínico terciario (por ejemplo trietilamina, N-etil-diisopropilamina, quinuclidina, etc).

La reacción de un derivado de benzodiazepina de la fórmula V con un haluro de la fórmula VI se lleva a cabo, convenientemente, a la temperatura del ambiente o a una temperatura inferior a la temperatura del ambiente. La reacción se desarrolla de forma relativamente lenta y generalmente emplea varios días.

Según la modalidad (d) del procedimiento los derivados de benzodiazepina de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula V con un isocianato de la fórmula VII. Esta

reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción; por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, o-diclorobenceno, etc., un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, etc. o similares. En muchos casos se ha encontrado favorable llevar a cabo la reacción en presencia de una pequeña cantidad de una base que actúe catalíticamente; por ejemplo, un compuesto amínico terciario tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, quinuclidina, etc. La temperatura con que se lleva a cabo la reacción no es crítica y la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente, a una temperatura inferior a la del ambiente o a una temperatura superior a la del ambiente (por ejemplo a la temperatura de reflujo).

Según la modalidad (e) del procedimiento los derivados de benzodiazepin de la fórmula I pueden prepararse separando el grupo protector o los grupos protectores de un derivado de benzodiazepina de la fórmula VIII. Los grupos nitrogeno-protectores apropiados para los fines del presente invento son, principalmente, los grupos de acilo, de preferencia grupos de alcóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo fácilmente dissociables, especialmente butóxicarbonilo terciario, benciloxicarbonilo, etc. así

como los grupos de aralquilo fácilmente dissociables tal como bencilo. Los grupos oxígeno-protectores apropiados son, por una parte, los grupos de acilo o los grupos de aralquilo tal como los citados anteriormente como grupos nitrogénos-protectores y, por otra parte, los grupos protectores cetálicos tal como tetrahidropiraniilo, 2-metoxi-2-propilo, metoximetilo, beta-metoxi-etoxi-metilo, etc. o grupos de alquilo fácilmente dissociables tal como butilo terciario o grupos de alcanoiilo tal como acetilo, etc.

10 La separación del grupo protector o de los grupos protectores de los derivados de benzodiazepina de la fórmula VIII se lleva a cabo siguiendo métodos de por sí conocidos, por lo que, evidentemente, debe tomarse en consideración la naturaleza del grupo protector o grupos
15 protectores que han de separarse cuando se elija el método o métodos utilizados para la separación. En adición se apreciará, evidentemente, que solo pueden utilizarse aquellos métodos que separen de forma selectiva el grupo protector o grupos protectores sin afectar otros elementos estructurales
20 presentes en la molécula.

Los grupos antes citados como ejemplos de grupos protectores pueden dissociarse, dependiendo de su naturaleza, hidrogenolíticamente y/o hidrolíticamente. Así pues, por ejemplo, el grupo de benciloxicarbonilo y
25 el grupo de butoxicarbonilo terciario pueden dissociarse

bajo condiciones acídicas selectivas; por ejemplo, mediante tratamiento con una mezcla de bromuro de hidrógeno y ácido acético glacial o mediante tratamiento con trifluoruro de boro o tribromuro de boro en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano. El grupo de butoxicarbonilo terciario puede disociarse también mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico inerte tal como dioxano, tetrahidrofurano o similares o mediante tratamiento con ácido trifluoroacético. El grupo de tetrahidropiraniilo puede disociarse bajo condiciones acuosas acídicas suaves; por ejemplo mediante tratamiento con un ácido mineral acuoso diluido bajo condiciones suaves. El grupo de butilo terciario puede disociarse, por ejemplo, utilizando ácido trifluoroacético. El grupo de bencilo puede disociarse mediante hidrogenación catalítica (por ejemplo sobre paladio/carbón). El grupo de acetilo puede disociarse bajo condiciones alcalinas suaves; por ejemplo con una solución de un alcoholato sódico en un alcohol correspondiente (por ejemplo metilato sódico metanólico).

Según la modalidad (f) del procedimiento los derivados de benzodiazepina de la fórmula I pueden prepararse convirtiendo un derivado de benzodiazepina de la fórmula X en un compuesto de hidroxilo o aciloxilo correspondiente. El grupo partiente denotado con L en la

formula X puede ser un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, bromo o yodo o puede ser un grupo partiente equivalente (por ejemplo un grupo de aril-sulfoniloxilo tal como tosiloxilo, un grupo de alquil-sulfoniloxilo tal como mesiloxilo, un grupo de amonio cuaternario tal como el grupo de trimetilamonio etc.)

La conversión de un derivado de benzodiacetina de la fórmula X en un compuesto de hidroxilo correspondiente puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante solvolisis en un sistema que contenga agua, convenientemente en una mezcla de un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno) y agua en presencia de una sal de amonio cuaternaria (por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio) y a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla.

La conversión de un derivado de benzodiacetina de la fórmula X en un compuesto de aciloxilo correspondiente se lleva a cabo mediante reacción con una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo del ácido orgánico correspondiente al grupo de aciloxilo que ha de introducirse; por ejemplo con una sal de metal alcalino de un ácido alcancarboxílico inferior tal como acetato potásico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de reacción por ejemplo, en dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo,

triamida de ácido hexametilfosfórico, etc. En la preparación de un compuesto de acetoxilo puede utilizarse también, como disolvente, ácido acético glacial. Es especialmente conveniente una solución de 18-crown-6 en acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Según la modalidad (g) del procedimiento los derivados de benzodiazepina de la fórmula I pueden prepararse acilando un derivado de benzodiazepina de la fórmula Ia. Esta acilación puede llevarse a cabo con cualquier agente acilante apropiado; por ejemplo, un anhídrido de ácido tal como anhídrido de ácido acético, un haluro de ácido tal como cloruro de acetilo, etc. Las condiciones bajo las que se lleva a cabo la acilación pueden seleccionarse fácilmente por cualquier persona experta en el arte dependiendo del agente acilante que se utilice. Por ejemplo, la acilación puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente o a una temperatura superior a inferior a la temperatura del ambiente. La acilación se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de acilación (por ejemplo acetonitrilo o similar, cloruro de metileno, dicloroetano o similar tetrahidrofurano, dimetoxietano o similar, etc.) y en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo

una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, etc. o un compuesto amínico orgánico terciario tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, quinuclidina, etc.) .

5 según la modalidad (H) del procedimiento los derivados de benzodiazepina de la fórmula I se preparan abriendo hidrolíticamente el anillo de aziridina en un derivado de benzodiazepina de la fórmula Ib. Esta abertura hidrolítica se lleva a cabo bajo condiciones aci-
10 dicas, entrando en consideración sólo aquellos ácidos cuyo anión no reacciona con el anillo de aziridina. La abertura hidrolítica de anillo se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico apropiado que sea inerte bajo las condiciones de reacción
15 y a la temperatura del ambiente. Por ejemplo, la abertura hidrolítica de anillo puede llevarse a cabo disolviendo el derivado de benzodiazepina de la fórmula Ib en dioxano o similar, adicionando a la solución una pequeña cantidad de un ácido mineral (por ejemplo unas pocas gotas de áci-
20 do sulfúrico al 25%) y dejando en reposo la mezcla pero solo durante un breve tiempo (por ejemplo de 15 a 30 minutos) .

 según la modalidad (i) del procedimiento los derivados de benzodiazepina de la fórmula I pueden conver-

tirse en sales de adición de ácido aceptables en farmacia. La preparación de estas sales de adición de ácido aceptables en farmacia se lleva a cabo siguiendo métodos usuales. Entran en consideración no solo sales con ácidos inorgánicos sino también sales con ácidos orgánicos; por ejemplo, 5 clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, citratos, acetatos, succinatos, metansulfonatos, p-toluensulfonatos y similares.

Los derivados de benzodiazepina de la fórmula II utilizados como materiales de partida en la modalidad (a) del procedimiento pueden prepararse, como 10 ya se ha indicado anteriormente, a partir de los derivados de benzodiazepina correspondientes de la fórmula V. Los compuestos de la fórmula V se convierten en compuestos de la fórmula II mediante reacción con fosgeno. Convenientemente se proporciona una solución de fosgeno en un disolvente 15 orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, luego se adiciona, mientras se enfria, una solución de un derivado de benzodiazepina de la fórmula V, se calienta la mezcla hasta reflujo durante un periodo y de nuevo se 20 enfria, y por último se vuelve básica la solución obtenida o por lo menos neutra con un compuesto amínico orgánico terciario tal como trietilamina. La solución resultante, que contiene un derivado de benzodiazepina de la fórmula II puede almacenarse durante varias horas con la exclusión de humedad y en frío; ésta, tal como se ha indicado an- 25

tes, se utiliza directamente en el procedimiento sin aislamiento del derivado de benzodiazepina de la fórmula II en ella contenido.

5 Los derivados de benzodiazepina de la fórmula II son nuevos y forman también objeto del presente invento. Un derivado de benzodiazepina representativo de la fórmula II es [5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-cro-

10 -1H-1,4-benzodiazepin-7-il]isocianato.

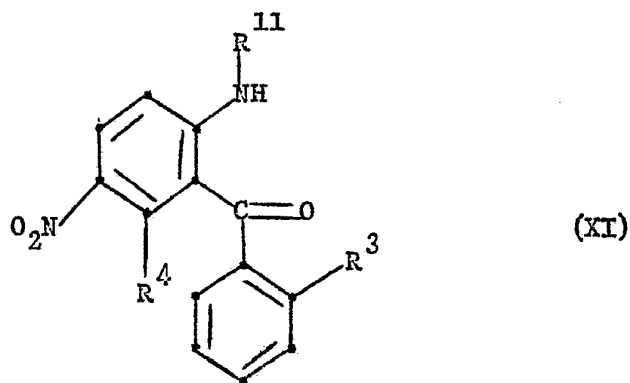
Los compuestos de la fórmula IV utilizados como materiales de partida en la modalidad (b) del procedimiento pueden prepararse siguiendo métodos de por sí conocidos, llevándose a cabo el procedimiento preparativo en parte, en analogía a métodos que se han descrito anteriormente en conexión con ciertos procedimientos para la

15 preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula I tal como se ha descrito anteriormente en conexión con la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula VIII. En calidad de materiales de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula IV se utilizan, convenientemente, derivados de benzofenona de la fórmula general

20



5



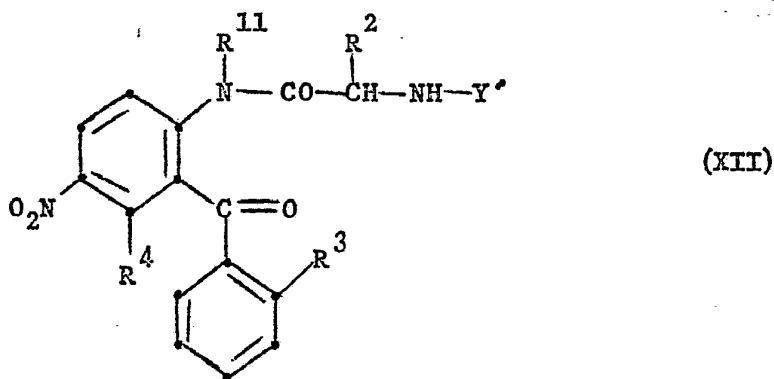
en donde

10

R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado y
 R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior.

Por ejemplo, un derivado de benzofenona de la fórmula XI puede convertirse, inicialmente, en un compuesto de la fórmula general

15



20

en donde

R^2 , R^3 , R^4 y R^{11} tienen el significado antes indicado e

Y' representa un grupo protector,

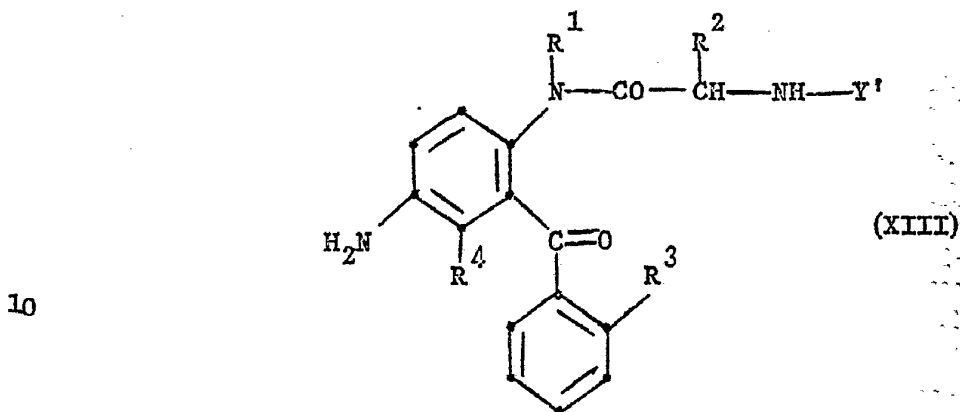
25

después de lo cual, cuando R^{11} en las fórmulas XI y XII

representa un átomo de hidrógeno, se alquila el átomo de nitrógeno, se reduce el grupo nitro a grupo aminorico y, cuando R⁴ en las fórmulas XI y XII representan un átomo de hidrógeno, se halogena, si se desea, el compuesto aminorico resultante. Los grupos protectores apropiados designados con Y en la fórmula XII son principalmente grupos de acilo, de preferencia grupos de alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo fácilmente dissociables, especialmente el grupo de benciloxi-carbonilo. Por consiguiente, para la preparación de los compuestos de la fórmula XII a partir de los derivados de benzofenona de la fórmula XI se utilizan, convenientemente, haluros de acilaminoalcanoilo correspondientes tal como cloruro de carbobenzoxiglicina, cloruro de carbobenzoxialanina, cloruro de ácido carbobenzoxi-alfa-aminobutírico, etc. Cuando es necesario llevar a cabo una N-alquilación, ésta se lleva a cabo siguiendo métodos de por sí conocidos; por ejemplo, utilizando yoduro de metilo o similar en presencia de una base tal como carbonato potásico y en un disolvente apropiado que sea inerte bajo las condiciones de la reacción tal como acetona. La reducción del grupo nitro a grupo aminorico se efectúa, convenientemente, con cloruro estañoso y similares. Una halogenación opcional de derivados de 5-aminobenzofenona que están insubstituidos en la posición 6 se lleva a cabo, convenientemente, utilizando halógeno elemental

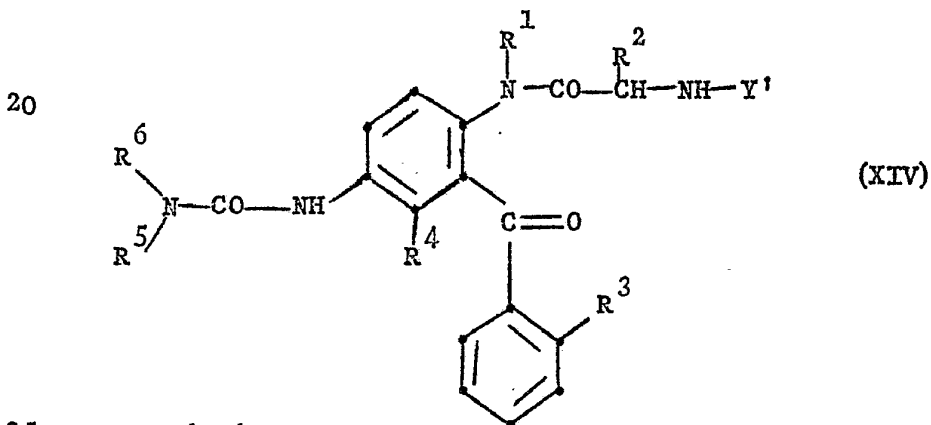
en una solución acuosa acídica, utilizándose, de preferen-
cia en calidad de ácido el haluro de hidrógeno correspon-
diente al átomo de halógeno que ha de introducirse.

5 Los derivados de 5-aminobenzofenona de la
fórmula general



en donde

15 R^1, R^2, R^3, R^4 e Y' tienen el significado antes in-
dicado,
obtenidos en la forma descrita anteriormente se convierten,
subsiguientemente, en los compuestos correspondientes de
la fórmula general



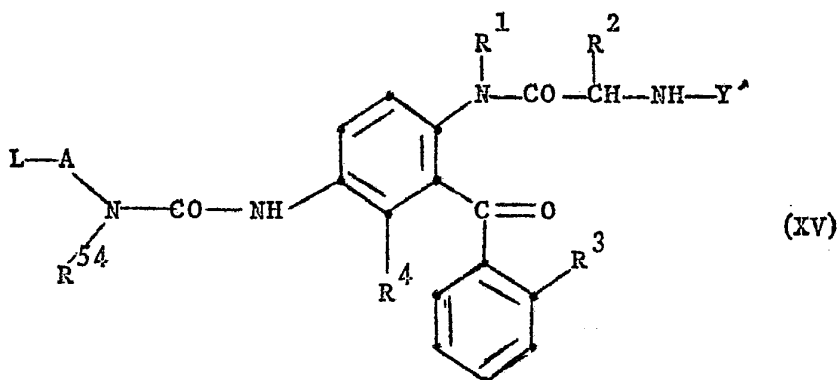
25 en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ e Y tienen el significado antes indicado.

Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo haciendo reaccionar un derivado de 5-aminobenzofenona de la fórmula XIII en analogía a métodos descritos anteriormente con un haluro de la fórmula VI o un isocianato de la fórmula VII o convirtiendo un derivado de 5-aminobenzofenona de la fórmula XIII, en analogía al método antes descrito para la preparación de los derivados de benzofenodiacepina de la fórmula II, en un isocianato correspondiente que luego se hace reaccionar con un compuesto amínico de la fórmula III en analogía al método descrito anteriormente para la preparación de derivados de benzodiacepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiacepina de la fórmula II y compuestos amínicos de la fórmula III.

Luego se obtiene un compuesto correspondiente de la fórmula IV disociando el grupo protector denotado por Y' de un compuesto de la fórmula XIV.

También es posible convertir (en analogía al método descrito anteriormente para la preparación de los derivados de benzodiacepina de la fórmula X) un compuesto de la fórmula XIII en un compuesto de la fórmula general



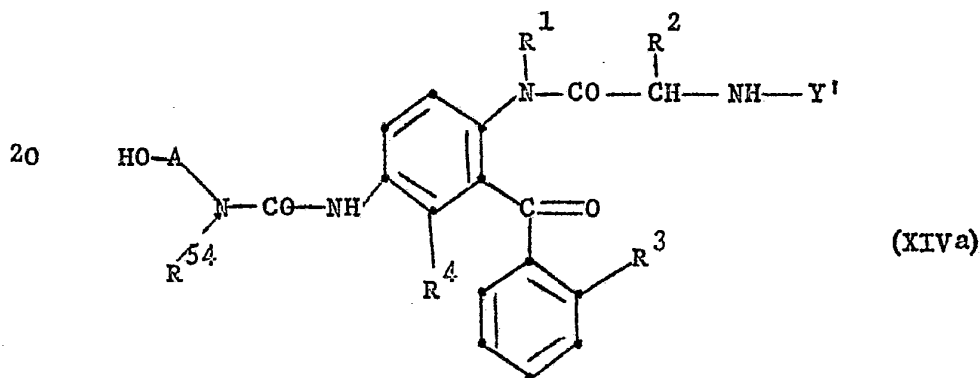
5

en donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵⁴, L A e Y' tienen el significado

antes indicado,

convertir luego (en analogía al método descrito antes para
10 la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula
I a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula X)
un compuesto de la fórmula XV en un compuesto de hidroxilo
o aciloxilo correspondiente y después llegar al compuesto
correspondiente de la fórmula IV mediante disociación del
15 grupo protector denotado con Y'. Además es posible convertir
un compuesto de la fórmula XIII en un compuesto de la fórmula
general



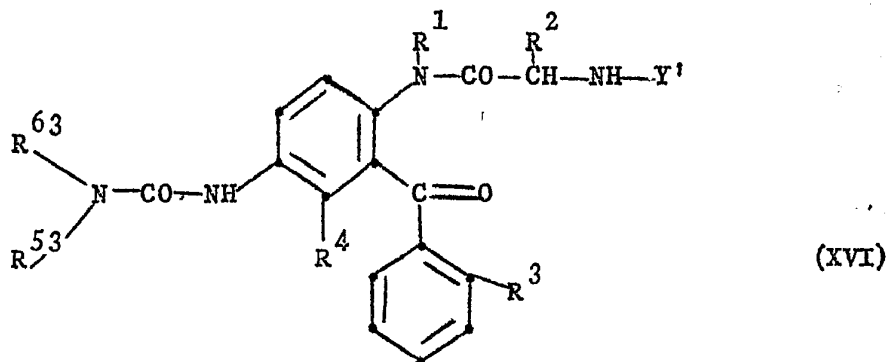
25

en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^{54}, A$ e Y' tienen el significado antes indicado,

después de lo cual puede obtenerse un compuesto correspondiente de la fórmula IV mediante acilación (en analogía al método descrito antes para la preparación de derivados de benzodiacetina de la fórmula I a partir de los derivados de benzodiacetina de la fórmula Ia) y subsiguiente disociación del grupo protector designado con Y' .

Además es posible convertir un compuesto de la fórmula XIII en un compuesto de la fórmula general:



en donde

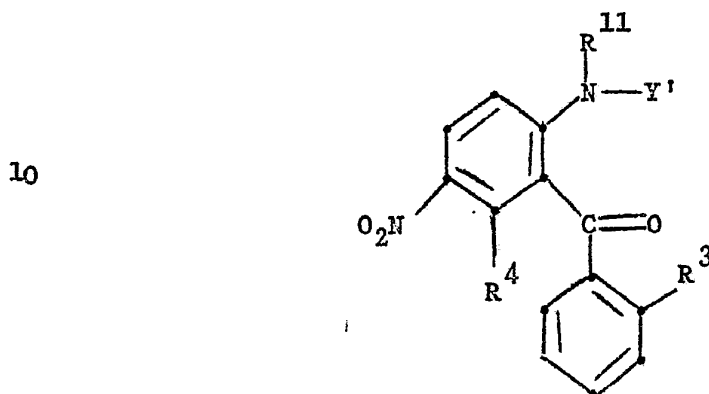
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^{53}, R^{63}$ e Y' tienen el significado

antes indicado.

Esta conversión puede llevarse a cabo en analogía a los métodos anteriormente descritos para la preparación de los derivados de benzodiacetina de la fórmula VIII. Los compuestos de la fórmula IV se preparan luego a partir de los compuestos de la fórmula XVI mediante diso-

ciación del grupo protector designado con Y' y, previamente
te o en la misma operación, del otro grupo protector u o-
tros grupos protectores presentes en la molécula.

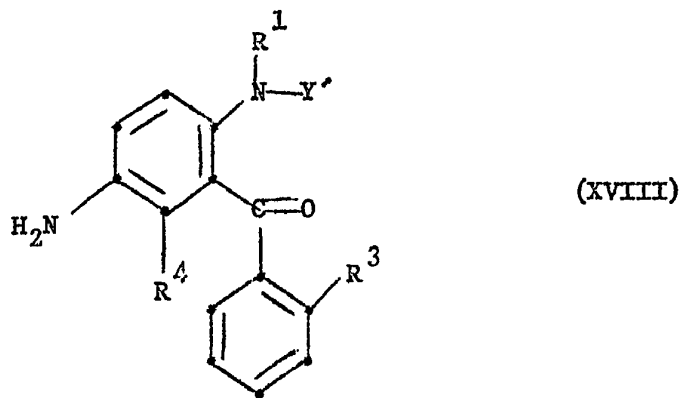
Una posibilidad ulterior para la preparación
5 de los compuestos de la fórmula IV consiste en convertir
un derivado de nitrobenzofenona de la fórmula XI en un
compuesto de la fórmula general



15 en donde

R^3 , R^4 , R^{11} e Y' tienen el significado antes in-
dicado,

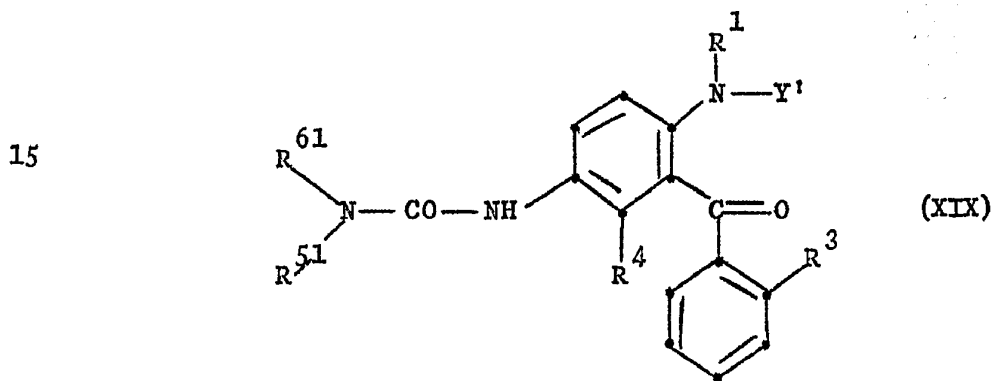
después, cuando R^{11} en la fórmula XVII representa un átomo
de hidrógeno, alquilar el átomo de nitrógeno, reducir
el grupo nitro y, si se desea, halogenar un derivado de
20 5-aminobenzofenona que está insustituído en la posición 6.
Los compuestos obtenidos de este modo tienen la fórmula
general



en donde

10 R^1 , R^3 , R^4 e Y^1 tienen el significado antes
indicado.

Un compuesto de la fórmula XVIII puede
convertirse luego en un compuesto de la fórmula

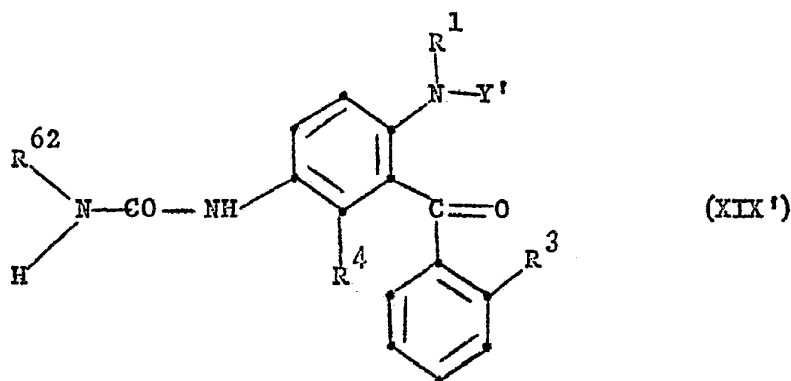


o bien

20

25

5



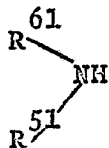
en donde

$R^1, R^3, R^4, R^{51}, R^{61}, R^{62}$ e Y' tienen el significado antes indicado,

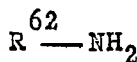
10

por ejemplo, por reacción con un haluro de la fórmula VI o un isocianato de la fórmula VII (en analogía al método descrito anteriormente para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula V) o por conversión en un isocianato correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula II) y reacción subsiguiente de dicho isocianato con un compuesto amínico de la fórmula general

20



o



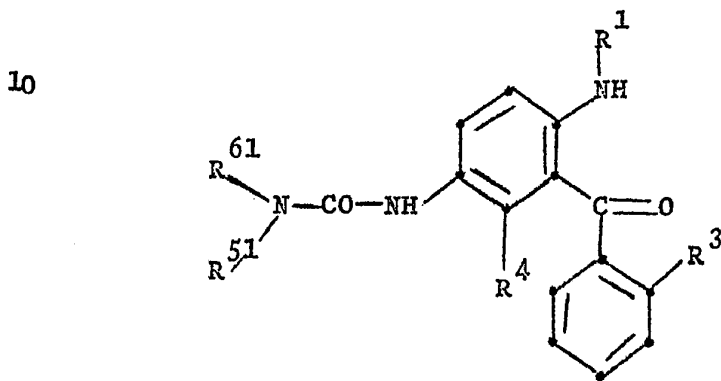
25

en donde

R^{51} , R^{61} y R^{62} tienen el significado antes indica-

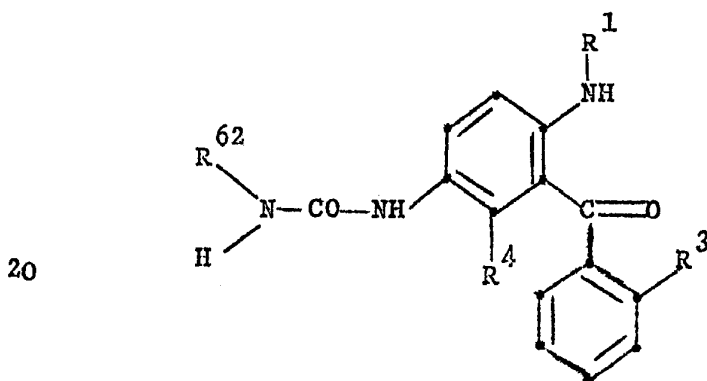
do, (en analogía al método antes descrito para la preparación de los derivados de benzodiazepina de la fórmula I a partir de los derivados de benzodiazepina de la fórmula II).

Mediante disociación del grupo protector denotado con γ^1 a partir de un compuesto de la fórmula XIX o XIX' se obtiene un derivado de benzofenona de la fórmula general



15

o



en donde

R^1 , R^3 , R^4 , R^{51} , R^{61} y R^{62} tienen el significado antes indicado.

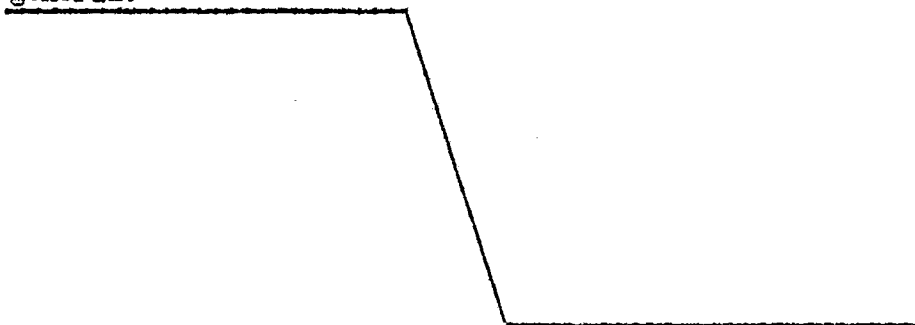
25

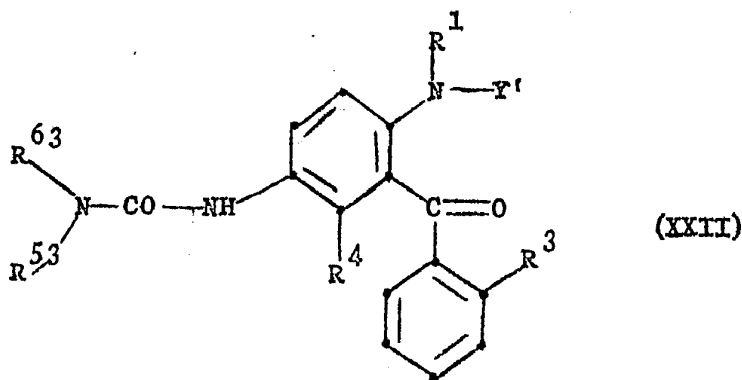
Los derivados de benzofenona de la fórmula

la XXI o XXI' pueden convertirse según un gran número de métodos distintos de por sí conocidos en compuestos correspondientes de la fórmula IV; por ejemplo, por reacción con un haluro de alfa-haloalcanoilo correspondiente y tratamiento del compuesto resultante con amoniaco por tratamiento con un agente alfa-aminoacilante correspondiente que comporta un grupo protector apropiado en el átomo de nitrógeno (por ejemplo un haluro de alfa-benciloxicarbonilaminoalcanoilo correspondiente tal como cloruro de carbobenzoglicina) y disociación subsiguiente del grupo protector, por conversión en un derivado de alfa-azidoalcanoilo correspondiente (por ejemplo un derivado de azidoacetilo) y reducción subsiguiente, etc.

Por otra parte, los compuestos de la fórmula XVIII pueden convertirse también (por ejemplo en analogía a los métodos a continuación descritos para la preparación de los derivados de benzodiazepina de la fórmula VIII) en los compuestos correspondientes de la fórmula general:

20





5

en donde

$R^1, R^3, R^4, R^{53}, R^{63}$ e Y' tienen el significado antes indicado,

10 después de lo cual se separa el grupo protector designado con Y' . Se apreciará que los diversos grupos protectores en un compuesto de la fórmula XXII deben proporcionarse de modo que el grupo protector designado con Y' pueda separarse sin llevar a cabo una disociación del otro grupo protector o grupos protectores presentes en la molécula.

15 Luego se convierte un compuesto resultante siguiendo métodos de por sí conocidos en un compuesto correspondiente de la fórmula XVI. Esta conversión puede llevarse a cabo en analogía al método antes descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula XII a partir de los derivados de benzofenona de la fórmula XI.

20

La conversión de los compuestos de la fórmula XVI en los compuestos correspondientes de la fórmula IV ya se ha descrito anteriormente.

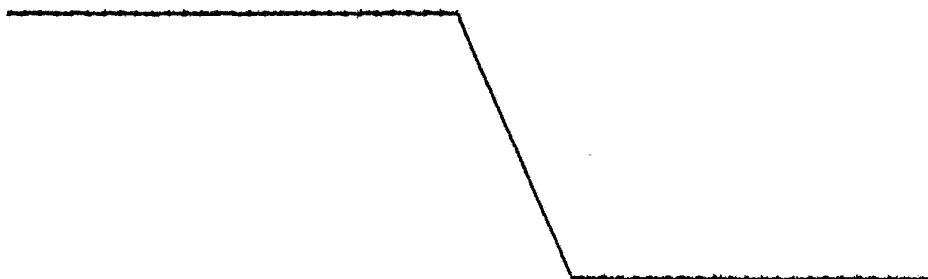
25

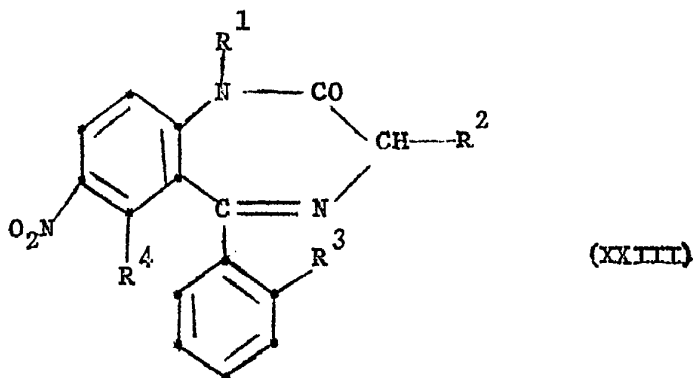
Tal como ya se ha indicado antes no es

necesario (y en muchos casos tampoco es posible) aislar los compuestos de la fórmula IV. por el contrario se ha encontrado generalmente conveniente ciclizar estos compuestos directamente o dejar que ciclicen estos compuestos sin aislamiento de la mezcla en donde se han preparado.

Los compuestos de la fórmula IV son nuevos y también forman objeto del presente invento. Un compuesto representativo de la fórmula IV es N-hidroxi-etil-N'-[3-(o-fluorobenzoil) (4-glicilamino) fenil]urea.

Los derivados de benzodiazepina de la fórmula y utilizados como materiales de partida en la modalidad (c) del procedimiento pertenecen a una clase de compuesto de por sí conocidos y muchos representativos específicos de esta clase de compuesto ya se han descrito en la literatura. Los representativos que no se han descrito específicamente con anterioridad pueden prepararse siguiendo métodos que son familiares a cualquier persona experta en el arte. Convenientemente los derivados de benzodiazepina de la fórmula y se preparan a partir de compuestos nitro correspondientes de la fórmula general





5

en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado.

10

Estos compuestos nitro pertenecen asimismo a una clase de compuestos de por sí conocidos del que diversos representativos específicos se describen en la literatura. Los representativos que no se han descrito específicamente con anterioridad pueden prepararse siguiendo métodos que son familiares a cualquier persona experta en el arte y que pueden llevarse a cabo en analogía a los métodos que se describen para la preparación de los compuestos conocidos específicamente con anterioridad.

15

20

Además diversos de los ejemplos que siguen contienen detallada información concerniente a la preparación de ciertos compuestos nitro de la fórmula XXIII.

25

La conversión de un compuesto nitro de la fórmula XXIII en un derivado de benzodiazepina correspondiente de la fórmula V se lleva a cabo mediante reducción del grupo nitro, utilizando convenientemente cloruro estañoso, zin, hidrógeno catalíticamente activado, etc. Cuando R^4 en

la fórmula XXIII representa un átomo de hidrógeno y ⁵¹/₅₀ desea un derivado de benzodiazepina de la fórmula V en donde R⁴ representa un átomo de halógeno debe llevarse a cabo una halogenación subsiguiente a la reducción antes citada.

5 Esta halogenación se lleva a cabo, convenientemente, utilizando halogeno elemental en solución acuosa acídica, utilizándose convenientemente en calidad del ácido el haluro de hidrógeno correspondiente al átomo de halógeno que ha de introducirse.

10 Los derivados de benzodiazepina de la fórmula VIII utilizados como materiales de partida en la modalidad (e) del procedimiento pueden prepararse a partir de derivados de benzodiazepina de las fórmulas II o V siguiendo diversos métodos de por sí conocidos. Evidentemente se apreciará que la naturaleza del grupo protector o grupos protectores cuya presencia se desea en el derivado de benzodiazepina de la fórmula VIII que ha de prepararse debe tomarse en consideración cuando se elija el método o métodos utilizados.

20 Para la preparación de un derivado de benzodiazepina de la fórmula VIII en donde R⁵³ representa un grupo protector puede hacerse reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula V con un haluro de carbamilo correspondiente (en analogía al método antes descrito para la
25 preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmu-

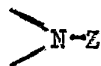
la I a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula V y haluros de la fórmula VI).

Para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula VIII en donde R^{53} representa un átomo de hidrógeno y R^{63} representa un grupo de la fórmula IX, puede hacerse reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula V con un isocianato correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de los derivados de benzodiazepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula V e isocianatos de la fórmula VII). Una posibilidad ulterior consiste en hacer reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula II con una amina correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula II y compuestos amínicos de la fórmula III). Sin embargo, en este caso se apreciará que el grupo protector designado con Y no puede ser un grupo de acilo. Además, el anillo de aziridina en un derivado de benzodiazepina de la fórmula Ib puede abrirse mediante alcoholisis ácida con butanol terciario, alcohol bencílico o similares para obtener el derivado de benzodiazepina de la fórmula VIII en donde R^{53} representa un átomo de hidrógeno y R^{63} representa el grupo de 2-tercibutoxi-etilo, 2-benciloxi-etilo o similares.

Para la preparación de derivados de benzodiazepina

diacepina de la fórmula VIII en donde R^{53} representa un grupo de alquilo inferior y R^{63} representa un grupo de la fórmula IX puede hacerse reaccionar un derivado de benzodiacepina de la fórmula V con un haluro de carbamoi-
5 lo correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de derivados de benzodiacepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiacepina de la fórmula V e isocianatos de la fórmula VI). Otra posibilidad consiste en hacer reaccionar un derivado de ben-
10 zodiacepina de la fórmula II con una amina correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de derivados de benzodiacepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiacepina de la fórmula II y compuestos amínicos de la fórmula III). De nuevo, en este
15 caso, el grupo protector designado por Y puede no ser un grupo de acilo.

para la preparación de derivados de benzodiacepina de la fórmula VIII en donde R^{53} y R^{63} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan
20 un heterociclo de pentagonal a heptagonal que contiene como un miembro de anillo un grupo de la fórmula



en donde

25 Z representa un grupo protector puede hacerse reaccionar un derivado de benzodiacepina de la fórmula V

con un haluro de carbamilo correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de derivados de benzodiacopina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiacepina de la fórmula V y haluros de la fórmula VI) o un derivado de benzodiacepina de la fórmula II puede hacerse reaccionar con una amina correspondiente (en analogía al método descrito antes para la preparación de derivados de benzodiacepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiacepina de la fórmula II y compuestos amínicos de la fórmula III).

Se apreciará que quedan comprendidos dentro de la fórmula I anterior aquellos derivados de benzodiacepina de la fórmula VIII en donde R^{53} representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y R^{63} representa un grupo de la fórmula IX en donde el grupo protector designado por Y es un grupo de acilo inferior (por ejemplo acetilo); o sea, dichos derivados de benzodiacepina de la fórmula VIII corresponden a los derivados de benzodiacepina de la fórmula I en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno y R^6 representa un grupo de aciloxialquilo inferior (por ejemplo acetoxialquilo inferior). Los derivados de benzodiacepina de la fórmula VIII que no están comprendidos dentro de la fórmula I, o sea aquellos en donde R^{53} representa un grupo protector cuando R^{63} representa un grupo de la fórmula IX y el grupo

protector designado por Y es un grupo de acilo inferior, son nuevos y forman también objeto del presente invento. Entre estos nuevos derivados de benzodiazepina se prefieren, especialmente, aquellos en donde R¹ representa un grupo de metilo; R² representa un átomo de hidrógeno, R³ representa un átomo de flúor, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector y R⁶ representa un grupo de la fórmula IX en donde A representa un grupo de dimetileno tal como, por ejemplo, 1-(2-tercibutoxietyl)-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]urea.

Los derivados de benzodiazepina de la fórmula X utilizados como materiales de partida en la modalidad (f) del procedimiento pueden prepararse siguiendo métodos de por sí conocidos a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula V por reacción con un cloruro de carbamoi lo correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de los derivados de benzodiazepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiazepina de la V y haluros de la fórmula VI) o por reacción con un isocianato correspondiente (en analogía al método antes descrito para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula I a partir de derivados de benzodiazepina de la fórmula V e isocianatos de la fórmula VII).

Los derivados de benzodiazepina de la fórmu-

la X son nuevos y forman también un objeto del presente invento. Los derivados de benzodiazepina preferidos de la fórmula X son aquellos en donde R¹ representa un grupo de metilo, R² representa un átomo de hidrógeno, R³ representa un átomo de flúor, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, R⁵ representa un átomo de hidrógeno y A representa un grupo de dimetileno tal como, por ejemplo, 1-(2-cloroetil)-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]urea.

Sorprendentemente se ha demostrado que los derivados de benzodiazepina de la fórmula general I anterior despliegan muy poca o ninguna acción sobre el sistema nervioso central y en cambio presentan marcadas propiedades aldosteronantagonistas. Estas propiedades aldosteronantagonistas se pueden demostrar tal como se explica a continuación en ratas adrenalectomizadas.

Si se administra a ratas adrenalectomizadas aldosterona, se observa en comparación con los animales no tratados marcado descenso de la secreción de sodio (retención de sodio), alta secreción de potasio (excreción del potasio) y disminución del volumen de orina excretada. Si se administran a los animales, antes del tratamiento con la aldosterona, los derivados de la fórmula I, se observa en comparación con los animales tratados solamente con aldosterona (animales de control) marcado aumento de la excreción de sodio (o sea: se antagoniza la

retención de sodio causada por la aldosterona), mientras que la excrección de potasio y el volumen de orina experimentan escasa influencia.

El experimento patrón se realiza como sigue:

5 se adrenalectomizan bilateralmente ratas Holtzmann hembras (150 a 180 g) 70 a 74 horas antes del inicio del experimento. Después de la operación, los animales reciben un alimento seco que es corriente para las ratas y solución al 0,9% de cloruro sodico para be-

10 bida. Al cabo de 16-17 horas del principio del experimento se retira el alimento a los animales, aunque se les deja como antes beber ad libitum solución al 0,9 % de cloruro sódico. Al principio del experimento se administra a los animales por medio de una sonda gástrica la

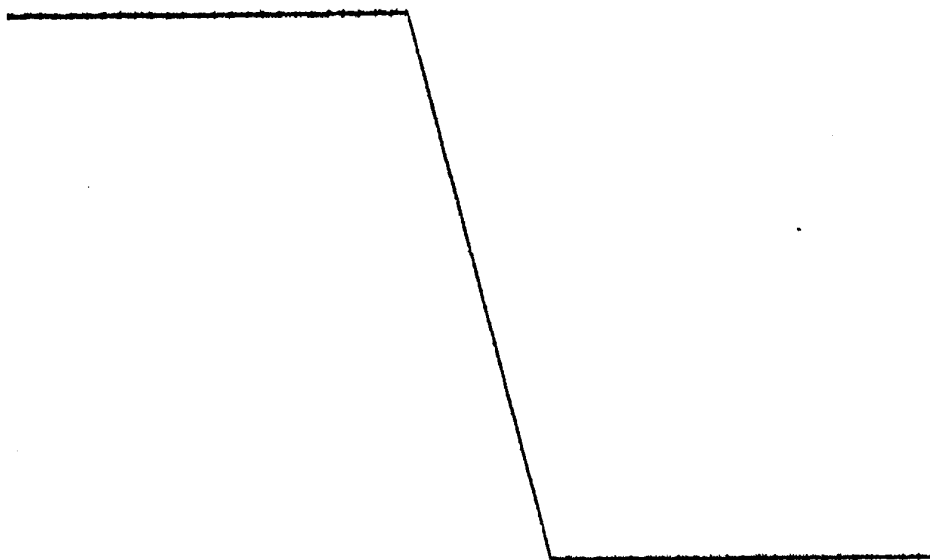
15 sustancia cuyo antagonismo para la aldosterona se trata de averiguar. Treinta minutos después los animales reciben una inyección subcutánea de 4 mg/kg de aldosterona. Noventa minutos mas tarde se vacian las vejigas urinarias de los animales por presión suprapúbica cautelosa

20 y se pasa a los animales, sin alimento ni bebida, a jaulas individuales metabólicas. Durante 3 horas se recoge la orina de los animales y se les vuelve a vaciar la vejiga urinaria. La orina segregada espontáneamente y la orina residual obtenida al final del experimento por expresión

25 de las vejigas urinarias se recogen en vasos de centrifu-

gación graduados y con un fotómetro de llama se determinan las concentraciones de sodio y potasio en la orina.

La tabla que sigue contiene los resultados en el experimento previamente descrito con derivados de benzodiazepina representativos de la fórmula I. En esta tabla se expone para cada derivado de benzodiazepina en cuestión la dosis administrada (en mg/ kg p.o.), así como la variación porcentual en el volumen de orina, la excreción de sodio y la excreción de potasio en comparación con los animales de control (o sea, en comparación con los animales tratados solo con aldosterona). Además, la tabla contiene datos relativos a la toxicidad aguda de los derivados de benzodiazepina investigados (DL 50 en mg/kg en el caso de una sola administración oral a ratones).



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dosis mg/kg p.o.	Volumen en % respecto a los ani- males de control	[Na ⁺]	[K ⁺]	DL 50 mg/kg p.o.
CH ₃	H	F	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	0,1	85	247	121	> 5000
CH ₃	H	F	H	H	CH ₃	3	95	182	84	> 5000
CH ₃	H	F	H	H	t.-C ₄ H ₉	10	105	234	70	600-1200
						1	194	236	132	
CH ₃	H	F	H	H	CH(CH ₃)CH ₂ OH	10	200	452	129	> 5000
						1	73	127	80	
CH ₃	H	F	H	H	P-CH ₃ O-C ₆ H ₄	10	117	240	145	> 5000
CH ₃	H	F	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	1	139	255	153	> 5000
CH ₃	H	F	H	CH ₃	CH ₃	10	102	190	91	> 5000
CH ₃	H	F	H	CH ₃	C ₂ H ₅	1	100	291	97	> 5000
CH ₃	H	F	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	10	129	237	108	> 5000
						1	192	294	146	
CH ₃	H	F	H	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	1	184	308	112	> 5000
CH ₃	H	F	Cl	H	CH ₃	1	178	330	91	1250-2500
CH ₃	H	F	Cl	H	C ₂ H ₅	10	156	271	149	2500-5000
CH ₃	H	F	Cl	H	n-C ₄ H ₉	1	175	380	104	> 5000
CH ₃	H	F	Cl	H	CH ₂ CH ₂ OH	1	140	242	110	> 5000
CH ₃	H	F	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	1	136	278	118	2500-5000
CH ₃	H	F	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	124	236	110	> 5000

Los derivados de benzodiazepina de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de pastillas, pastillas revestidas, grageas, capsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede llevarse a cabo también por vía rectal (por ejemplo en forma de supositorios) o por vía parenteral (por ejemplo en forma de soluciones inyectables).

Para la preparación de pastillas, pastillas revestidas, grageas y capsulas de gelatina dura los derivados de benzodiazepina de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden elaborarse con excipientes farmacéuticos inertes, inorgánicos u orgánicos.

Ejemplos de estos excipientes que pueden utilizarse para pastillas, grageas y capsulas de gelatina dura son lactosa, almidón de maiz o sus derivados, talco, ácido estearico o sus sales, etc:

Los excipientes apropiados para las capsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc. Sin embargo dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo pueden no ser necesarios excipientes en el caso de capsulas de

gelatina blanda.

Los excipientes apropiados para la preparación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares.

5 Los excipientes apropiados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc.

Los excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

10 Los preparados farmacéuticos pueden contener, además, agentes conservadores, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de revestimiento o antioxidantes. Pueden contener asimismo todavía otras sustancias de valor terapéutico.

20 Tal como se ha indicado anteriormente forman también objeto del presente invento los medicamentos que contienen uno o mas derivados de benzodiazepina de la fórmula I o sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, así como un procedimiento para la preparación de estos medicamentos, cuyo procedimiento comprende dar
25 forma de administración galénica a uno o mas derivados

de benzodiacepina de la fórmula I o sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Otro objeto del presente invento, tal como se ha indicado anteriormente, es el empleo de los derivados de benzodiacepina de la fórmula I y de sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia en el control o prevención de enfermedades, especialmente en el control o prevención del fallo cardiaco, de ascites hepática, de adosteronismo primario y de hipertensión idiopática. La dosis puede variar dentro de amplios límites y se ajusta, evidentemente, a las exigencias individuales de cada caso particular. En general en el caso de administración oral debería ser apropiada una dosis diaria de alrededor de 20 mg a alrededor de 1500 mg.

Algunos de los derivados de benzodiacepina de la fórmula general I anterior son también inhibidores de la resorción intestinal del colesterol y esto es particularmente efectivo para aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado, R^5 representa un átomo de hidrogeno y R^6 representa un grupo de alquilo inferior conteniendo, por lo menos, 2 átomos de carbono o un grupo de hidroxialquilo inferior, así como para aquellos en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado antes indicado, R^4 representa un átomo de halógeno y R^5 y R^6 representan, cada uno, un grupo de alquilo inferior o R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que

están enlazados representan un heterociclo de trigonal a heptagonal que, cuando es por lo menos pentagonal, puede contener como un miembro de anillo un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo de la fórmula >N-R^7 en donde R^7 tiene el significado antes indicado. Entre estos compuestos se prefieren aquellos en donde R^3 representa un átomo de fluor o de cloro y en donde R^4 representa un átomo de halógeno, siendo especialmente preferido el cloro y particularmente el bromo.

10 Un compuesto especialmente preferido del presente invento que inhibe la resorción intestinal del colesterol es 1-[6-bromo-5-(o-clorofenil)-2,3-dihidro 1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxi-
15 etil)urea. Este compuesto contiene un centro asimétrico y por consiguiente, puede estar presente en forma racémica o forma ópticamente activa. Se apreciará que esto es cierto para todos los compuestos de la fórmula I anterior conteniendo un centro asimétrico. Los compuestos de la
20 fórmula I anterior que contienen más de un centro asimétrico pueden estar presentes en diversas formas diastereoisoméricas. El presente invento abarca todos los estereoisómeros posibles de compuestos de la fórmula I anterior que contienen uno o más centros asimétricos, todas las mezclas posibles de diastereoisómeros y todos los
25 racematos posibles, así como la separación de

mezclas de diastereoisómeros y la resolución de racematos que puede efectuarse siguiendo métodos de por sí conocidos.

Otros compuestos particularmente preferidos del presente invento que inhiben la resorción intestinal del colesterol son

N-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-4-morfolinocarboxamida;

1 N-[6-bromo-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxietil)urea; y

10 1-[6-cloro-5-(o-clorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxietil)urea.

La inhibición de la resorción intestinal del colesterol puede demostrarse en la prueba de animales que se describe a continuación.

15

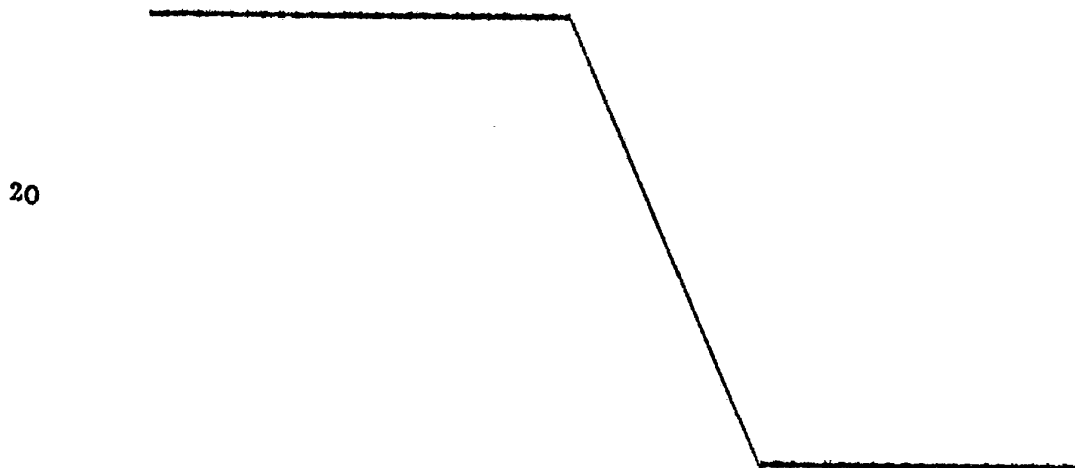
Los compuestos que han de probarse se administran a grupos de 6 ratas albino Fullinsdorf hembras normales (peso corporal alrededor de 70 g) mediante intubación oral. Esto es seguido inmediatamente por intubación oral de un alimento de prueba que contiene colesterol radioactivo. Consecutivamente se recogen las heces durante tres días, se liofilizan y pulveriza. Se quema una parte de alicuota para la evaluación de la radioactividad fecal. Los controles escretan alrededor del

20

25 40-50% del colesterol radioactivo dietario llamado recu-

peración de colesterol (CHOREC) y se fija, arbitrariamente, en el 100%. Los animales tratados con una sustancia que inhibe la resorción intestinal del colesterol muestran una excreción superior de colesterol radiactivo en comparación con los controles. La recuperación de colesterol (CHOREC) de animales tratados se expresa en % de los controles.

La Tabla que sigue contiene los resultados obtenidos con los compuestos particularmente preferidos antes citados que inhiben la resorción intestinal del colesterol. Para cada uno de estos compuestos se exponen la(s) dosis administrada(s) (en micromol/kg p.o.) así como la recuperación de colesterol (CHOREC), expresado en % de controles. Además la Tabla contiene datos relativos a la toxicidad aguda de los compuestos investigados (DL 50 en mg/kg en el caso de una sola administración oral a ratas).



Tabla

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Dosis μMol/kg p.o.	CHOREC %	DL ₅₀ mg/kg p.o.
CH ₃	H	F	Cl	(CH ₂) ₂ O	(CH ₂) ₂	1000	186	1250-2500
CH ₃	CH ₃ (rac.)	Cl	Cl	H	CH ₂ CH ₂ OH	1000	188	>5000
CH ₃	CH ₃ (rac.)	Cl	Br	H	CH ₂ CH ₂ OH	1000 100 30 10	187 168 157 150	>5000
CH ₃	CH ₃ (rac.)	F	Br	H	CH ₂ CH ₂ OH	1000 300 100 30 10	189 169 155 160 132	>5000

Los derivados de benzodiacepina que inhiben la resorción intestinal del colesterol antes citada y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse en la prevención o control de aterosclerosis, y ello constituye también un objeto del presente invento. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajusta, evidentemente, a las exigencias individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral debería ser apropiada una dosis diaria de alrededor de 10 mg a 3 g, de preferencia de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

15 a) se disuelven en reflujo 5 g (0,017 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona en 60 cc de 1,2-dicloroetano. Se depositan en un matraz de sulfonación 2,5 g (0,025 moles) de fosgeno disueltos en 1,2-dicloroetano helado y luego, refrigerando y agitando, se añade a gotas la solución dicloroetánica caliente de la 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona de modo tal que la temperatura de la reacción no sobrepase los 10°C. A continuación se calienta la mezcla reaccional durante una hora en reflujo y con agitación, se enfría la solución con hielo hasta unos 10 a 25°C

y se la ajusta a punto básico con trietilamina. La solución dicloroetánica resultante de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo} puede guardarse varias horas en la nevera con exclusión de la humedad. Se la pasa a la elaboración ulterior sin aislamiento del isocianato que contiene.

b) En una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenida según las indicaciones del párrafo a) a partir de 5,6 g (0,019 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se introduce en exceso metilamina gaseosa. Luego se concentra la mezcla reaccional, se recoge el residuo en cloruro de metileno/agua, se separa la solución de cloruro de metileno, se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se vuelve a concentrar. A partir de acetato de etilo se recristaliza la {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}-3-metilurea, de punto de fusión 173°C.

20

EJEMPLO 2

se trata con exceso de butilamina terciaria una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido según las indicacio-

- nes del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4,2 g (0,015 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Después de concentrar la mezcla reaccional, se recoge el
5. residuo en cloruro de metileno / agua y se lava con agua varias veces la solución de cloruro de metileno. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el cloruro de metileno. El residuo se purifica en
10. una columna de gel de sílice (150 g de SiO₂), con 40 % de acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente, y se cristaliza de etanol / éter de petróleo. Se obtiene 1-tercibutil-3-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-urea,
15. la cual funde a 210°C con descomposición.

Ejemplo 3

- Se trata con 5 cc de bencilamina una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido según las indicaciones del
20. párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 5 g (0,018 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, y se agita a la temperatura del ambiente. Al cabo de media hora se
25. centra la solución y se recoge el residuo en una

mezcla de cloruro de metileno y solución al 10 % de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se la lava varias veces con solución al 10 % de bicarbonato sódico, se la seca sobre sulfato sódico, se

5. filtra y se concentra. La cristalización del residuo a partir de acetato de etilo / éter da 1-bencil-3-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-urea, que funde a 174-178°C.

10.

Ejemplo 4

Se trata con 8 cc de metiletilamina una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido según las indicaciones del

15. párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 6,7 g (0,024 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la mezcla se agita por media hora a la temperatura del ambiente, se concentra y se recoge el residuo en cloruro de metileno / agua. Se
20. separa la fase de cloruro de metileno, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 300 g de gel de sílice y utilizando acetato de etilo como eluyente se cristaliza de acetato de etilo / éter. Se obtiene 1-etil-3-
25. -{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzo-

diacepin-7-il)-1-metilurea, que funde a 165-168°C.

Ejemplo 5

- Se trata con una solución de exceso de etilenimina en dicloroetano una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiacépin-7-ilo}, obtenido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 6 g (0,021 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona,
10. se vierte la mezcla reaccional en agua con hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta 50 cc. La solución que queda se purifica rápidamente en una columna de 250 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente y se cristaliza de acetato de etilo / éter. Se obtiene N-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiacépin-7-il)-1-aziridincaboxamida, que funde a 186-190°C, con descomposición.

20.

Ejemplo 6

- Se trata con 4,2 cc de pirrolidina una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiacépin-7-ilo}, producido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 5 g (0,018 moles) de
- 25.

- 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita la mezcla por 20 minutos y luego se la concentra. El residuo se purifica en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetona (10 : 1) como eluente y se cristaliza de acetona. Se obtiene N-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-1-pirrolidincarboxamida, que funde a 159-160°C.

Ejemplo 7

10. Se trata con 5 cc de etanolamina una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, producido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 5 g (0,018 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita la mezcla durante 20 minutos y luego se la concentra. Se purifica el residuo en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetona (10 : 1) como eluente y se cristaliza de acetona. Se obtiene 1-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-3-(2-hidroxi-etil)-urea, que funde a 156-160°C, con descomposición.

Ejemplo 8

25. Se trata con 2,2 cc de DL-alaninol en

50 cc de 1,2-dicloroetano una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, producido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4 g (0,014 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita la mezcla durante 20 minutos y luego se la concentra.

El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetona (4:1) como eluyente y se cristaliza en acetona. Se obtiene 1- {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il} -3-(2-hidroxi-1-metiletil)-urea racémica, que funde a 165-168°C, con descomposición.

EJEMPLO 9

15 a) Se disuelven en 220 cc de ácido clorhídrico concentrado 80 g (0,28 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y a -10°C se introduce despacio, durante 4 horas, cloro gaseoso en la solución.

20 Luego se vierte lentamente la mezcla en una mezcla de hielo y solución de carbonato sódico (250 g de carbonato sódico disueltos en agua), se extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra.

25 El residuo se purifica en una columna de 1,2 k

gel de sílice con cloruro de metileno y luego con cloruro de metileno/acetato de etilo (10 : 1) como eluente y se cristaliza a partir de acetato de etilo/éter/n-hexano. Se obtiene 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que funde a 240°C.

5

b) En una solución dicloroetánica de isocianato de (6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo), obtenido en analogía con las indicaciones del párrafo a) del ejemplo 1 a partir de 10 g (0,031 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se introduce exceso de metilamina gaseosa y luego se concentra la mezcla. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno / agua y se extrae con cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica, se la seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Después de la purificación en una columna de 500 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluente, se cristaliza el producto a partir de acetato de etilo / éter. Se obtiene 1-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-3-metilurea, que funde a 145-160°C, con descomposición.

10

15

20

EJEMPLO 10

25

- Se trata con 2,5 cc de n-butilamina en 40 cc de 1,2-dicloroetano una solución dicloroetánica de isocianato de {6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4 g (0,0126 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se agita la mezcla durante 15 minutos a la temperatura del ambiente, se concentra la solución dicloroetánica y se purifica el residuo en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego con cloruro de metileno / acetato de etilo (5 : 1), como eluente. Se obtiene 1-butil-3-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-urea, que después de recristalización a partir de éter (con muy poca acetona) funde a 196-198°C.

Ejemplo 11

- Se trata con exceso de dietilamina una solución dicloroetánica de isocianato de {6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4 g (0,0126 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

y se concentra la mezcla. Luego se purifica el residuo en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetona como eluente y se cristaliza de acetato de etilo / éter. Se obtiene 3-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-1,1-dietilurea, que funde a 190-191°C.

Ejemplo 12

Se trata con 9 cc de metiletilamina

10. una solución dicloroetánica de isocianato de {6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía al procedimiento descrito en el párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 6 g (0,019 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se agita la mezcla durante 20 minutos a la temperatura del ambiente y luego se lava con agua varias veces la solución dicloroetánica, se la seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra.
20. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetato de etilo (5 : 1) como eluente y se cristaliza de acetato de etilo / éter. Se obtiene 3-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-1-etil-1-metilurea, que funde a 184-

186°C.

Ejemplo 13

- Se trata con 10 cc de etanolamina en 30 cc de 1,2-dicloroetano una solución dicloroetánica
5. de isocianato de {6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 6 g (0,019 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-
10. -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se agita la mezcla por 20 minutos, se la concentra, se purifica el residuo en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetona (10 : 1) como eluyente y se cristaliza de etanol / éter. Se obtiene 1-{6-cloro-5-(o-
15. -fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}-3-(2-hidroxietil)-urea, que funde a 150-153°C con descomposición.

Ejemplo 14

- Se añade a una solución de 2,8 cc de
20. 2-metilaminoetanol en 50 cc de dicloroetano una solución dicloroetánica de isocianato de {6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir
25. de 4 g (0,012 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluoro-

- fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita la mezcla durante 20 minutos y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno, cloruro de metileno / acetato de etilo (3 : 1) y cloruro de metileno / acetona (3 : 1) como eluente. Después de cristalizar a partir de acetona, se obtiene 3-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-1-(2-hidroxi-etil)-1-metilurea, que funde a 218-220°C.

Ejemplo 15

- Se añade a una solución de 3 cc de isopropilamina en 50 cc de 1,2-dicloroetano una solución de isocianato de {6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4 g (0,012 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita la mezcla durante 20 minutos y luego se concentra. El residuo se purifica en una columna de 260 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego cloruro de metileno / acetato de etilo (5 : 1), como eluente y se cristaliza de acetato de etilo / n-hexano. Se obtiene 1-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-me-

til-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-3-isopropilurea,
que funde a 130-140°C.

Ejemplo 16

Se añade a una solución de 2,5 cc de

5. butilamina terciaria en 50 cc de 1,2-dicloroetano
una solución dicloroetánica de isocianato de {6-cloro-
-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-
-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las
indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de
10. 4 g (0,012 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofe-
nil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
se agita la mezcla durante 15 minutos y luego se concentra.
El residuo se purifica en una columna de 240 g de gel
de sílice con cloruro de metileno, y luego cloruro
15. de metileno / acetato de etilo (3 : 1), como eluente
y se cristaliza de éter / n-hexano. Se obtiene 1-{6-
-cloro-5-(o- fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-
-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-3-tercibutilurea, que
funde a 206-208°C con descomposición.

20.

Ejemplo 17

Se trata con 9 cc de N-metilpiperacina

- una solución dicloroetánica de isocianato de {6-cloro-
-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-
-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las
25. indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir

- de 6 g (0,019 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Luego se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 20 minutos, se la trata con agua
5. y se la extrae con cloruro de metileno. Se seca sobre sulfato sódico la fase orgánica, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno / etanol (10 : 1) como eluente y se cristaliza de acetato de etilo / éter / n-hexano. Se obtiene N-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-4-metil-1-piperacincarboxamida, que funde a 154°C, con descomposición.

Ejemplo 18

15. Se trata con una solución de 6,5 g de p-cloranilina en 50 cc de 1,2-dicloroetano una solución dicloroetánica de isocianato de {6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido en analogía con las
20. indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 6,66 g (0,021 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se agita la mezcla por 15 minutos, lo que hace que el producto de la reacción cristalice ya parcialmente.
25. Se vierte en agua la mezcla reaccional, se la enfría

con hielo, se filtra. Se disuelve en cloruro de metileno/etanol el producto insoluble, se filtra y se concentra el filtrado hasta que el producto empieza a cristalizar. Se obtiene 1-
5 -metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il } 6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-
-3-(p-clorofenil)-
-urea, que funde a 289°C.

EJEMPLO 19

Se añade a una solución de 5,5 g de dietilamina en 60 cc de acetonitrilo una solución declo-
10 roetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 8 g (0,028 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-
-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita
15 por 20 minutos y luego se concentra. El residuo se purifica en una columna de 400 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetona (10 : 1) como eluyente y se cristaliza de acetona / éter. Se obtiene 1,1-dietil-3-
20 -il } 5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-
-urea, que funde a 138-139°C.

EJEMPLO 20

Se trata con 3,5 cc de tiazolidina una

- solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4,2 g (0,015 moles) de
5. 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita la mezcla por 20 minutos a la temperatura del ambiente, se trata con agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetato de etilo (5 : 1) como eluyente y se cristaliza de cloruro de metileno / acetato de etilo. Se obtiene N-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-3-tiazolidincarboxamida, que funde a 185°C con descomposición.

Ejemplo 21

- Se añade a una solución de 3 cc de 2-metilaminoetanol en 50 cc de 1,2-dicloroetano una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4 g (0,014 moles) de
20. 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se agita la mezcla por 15 minutos y

luego se concentra. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego con cloruro de metileno / acetona (10 : 1), como eluente y se cristaliza de acetona. Se obtiene

5. 3- $\left\{5-(o\text{-fluorofenil})-2,3\text{-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}\right\}$ -1-(2-hidroxi-etil)-1-metil-urea, que funde a 196-198°C con descomposición.

Ejemplo 22

Se hace reaccionar con una solución de

10. 8 g de 3-amino-1-propanol en 100 cc de 1,2-dicloroetano una solución dicloroetánica de isocianato de $\left\{5-(o\text{-fluorofenil})-2,3\text{-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}\right\}$, obtenido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 12,5 g
15. (0,044 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Luego se agita por 15 minutos, se concentra y se purifica el residuo en una columna de 270 g de gel de sílice con acetona como eluente. Después de cristalizar de acetona, se obtiene 1- $\left\{5-(o\text{-fluorofenil})-2,3\text{-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}\right\}$ -3-(3-hidroxipropil)-urea, que funde a 118-119°C con descomposición.

Ejemplo 23

Se añade una solución dicloroetánica de

25. isocianato de $\left\{5-(o\text{-fluorofenil})-2,3\text{-dihidro-1-metil-}$

- 2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, obtenido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 4 g (0,014 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, a una solución de 2,5 cc
5. de 2-amino-2-metil-1-propanol en 50 cc de 1,2-dicloroetano, se agita la mezcla por 15 minutos a la temperatura del ambiente y luego se concentra. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego con cloruro de metileno / acetona (1 : 1), como eluen-
10. te. Después de cristalización de acetona / éter se obtiene 1-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)-urea, que funde a 162-167°C, con descomposición.

Ejemplo 24

15. Se añade una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}, producido según las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 12,5 g (0,044 moles) de 7-amino-5-(o-fluoro-
20. fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, a una solución de 8 g de 1-amino-2-propanol en 100 cc de 1,2-dicloroetano, se agita la mezcla por 15 minutos a la temperatura del ambiente y luego se la concentra. El residuo se purifica en una columna
25. de 300 g de gel de sílice con cloruro de metileno y

luego acetona como eluente y se repite otra vez esta
operación con acetato de etilo como eluente. Después
de cristalización a partir de acetato de etilo se obtie-
ne 1- {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-
5 -benzodiazepin-7-il} -3-(2-hidroxi-propil)-urea racémica,
que funde a 149-151°C, con descomposición.

EJEMPLO 25

- a) se disuelven 50 g de carbobenzoxi-DL-alani-
na en 400 cc de tetrahidrofurano absoluto, se trata la
10 solución a gotas con 30 g de cloruro de tionilo, mien-
tras se refrigera con hielo, y se agita durante 40 minu-
tos, después de lo cual se instila rápidamente una sus-
pensión de 50 g de 2-amino-5-nitro-2'-fluorobenzofenona
en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto.
- 15 A continuación se agita la mezcla durante 18 horas a la
temperatura del ambiente, se concentra la solución y se tra-
ta el residuo con hielo y con solución al 10% de bicarbona-
to sódico. se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se
seca la solución orgánica con sulfato sódico, se filtra y
20 se concentra. El residuo se cristaliza en etanol, lo que
da bencil- {1-[2-(o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil]-car-
bamoil/-etil} -carbamato racémico, que pasa directa-
mente como producto bruto a la elaboración ulte-
rior.
- 25 b) 70 g (0,15 moles) del producto bruto

anterior se tratan con 200 cc de solución de 30 a 33 %
de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial.
Se agita la mezcla por media hora a la temperatura del am-
biente, se concentra, se trata con agua y se extrae dos a
5 tres veces con éter. La solución acuosa se enfría con
hielo, se neutraliza con bicarbonato sódico sólido
y se extrae con cloruro de metileno. Se seca
el extracto de cloruro de metileno con sulfato sódico,
se filtra y se concentra. El residuo se trata con
10 40 cc de ácido acético glacial y 400 cc de tolueno.
Se calienta la mezcla durante 20 minutos a refluo-
jo y se evapora. El aceite que queda se disuel-
ve en cloruro de metileno, se lava con solución
saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sul-
15 fato sódico, se filtra y se concentra. La crista-
lización a partir de acetato de etilo /éter de pe-
troleo da 5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-
-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que funde
a 230-234°C.

20 c) 95 g (0,30 moles) de la 5-(o-fluorofe-
nil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona racémica se disuelven en 1 litro de acetona abso-
luta y se tratan con 60 g de carbonato potásico en pol-
vo y 43 g de sulfato de dimetilo. Se agita la mez-
25 cla durante 4 horas a la temperatura -

- del ambiente y se la deja reposar por 48 horas en el refrigerador. A continuación se concentra, se trata con agua y hielo y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se seca la solución orgánica
5. sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Cristalizando el residuo a partir de acetato de etilo / éter de petróleo, se obtiene 5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que funde a 154-156°C.
10. d) 85 g (0,26 moles) de la 5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica se disuelven en 700 cc de ácido clorhídrico concentrado y se tratan lentamente con 180 g de cloruro de estaño. Al cabo de unos
15. 15 minutos se enfría la mezcla con hielo y luego se concentra en un evaporador giratorio. El residuo se disuelve con agua y hielo, se alcaliniza despacio con 200 g de carbonato sódico en 1 litro de agua y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se seca la solución orgánica
20. ca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Cristalizando el residuo a partir de acetato de etilo, se obtiene 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que funde a 178-180°C.
25. e) Mientras se refrigera con hielo se

- trata rápidamente con exceso de metilamina gaseosa una solución dicloroetánica de isocianato de {5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo} racémico, obtenido en analogía
5. con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1 a partir de 5 g (0,017 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, y luego se agita la mezcla durante 15 minutos a la temperatura del ambiente. Se trata con agua la
10. mezcla reaccional y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno / acetato de etilo, y luego con acetato de etilo, como
15. eluyente y se cristaliza en éter /n-hexano. Se obtiene 1-{5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-3-metilurea racémica, que funde a 109-111°C con descomposición.

Ejemplo 26

20. a) Se disuelven en 800 cc de tetrahidrofurano absoluto 120 g de carbobenzoxi-L-alanina, se trata la solución a gotas, mientras se refrigera con hielo, con 70 g de cloruro de tionilo y se agita durante 40 minutos mientras se refrigera con hielo. Se instila luego
25. rápidamente en esta solución una suspensión de 100 g

- (0,38 moles) de 2-amino-5-nitro-2'-fluorobenzofenona en 400 cc de tetrahidrofurano absoluto y luego se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 24 horas. La solución resultante se concentra y el residuo se trata con hielo y con solución al 10 % de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno; Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en un poco de cloruro de metileno y se mezcla con éter. Se obtiene (S)-bencil- $\left\{1-\left[2-(o\text{-fluorobenzoil})-4\text{-nitrofenil}\right]\text{-carbamoil/-etil}\right\}$ -carbamato. Una recristalización ulterior a partir de cloruro de metileno / éter da un producto que funde a 158-160°C y que presenta una rotación de $(\alpha)_{25}^D = -23,4^{\circ}$ (en cloruro de metileno; al 1 %). Purificando las aguas madres en una columna de 600 g de gel de sílice con cloruro de metileno como eluente, se obtiene una cantidad adicional del producto anterior.
- b) Se disuelven en 400 cc de una solución de 30 a 33 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial 110 g (0,24 moles) de (S)-bencil- $\left\{1-\left[2-(o\text{-fluorobenzoil})-4\text{-nitrofenil}\right]\text{-carbamoil/-etil}\right\}$ -carbamato. Se añaden 30 cc de cloruro de metileno, se agita por 45 minutos la mezcla a la temperatura del ambiente, se concentra, se trata con agua y se extrae dos o tres veces con éter. Se enfría en hielo la solución acuosa,

- se la neutraliza con bicarbonato sódico sólido, se la extrae con cloruro de metileno, se la seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se trata el residuo con 50 cc de ácido acético glacial y 500
5. cc de tolueno. Se calienta la mezcla en reflujo por 15 a 20 minutos y se evapora. El aceite que queda se disuelve en cloruro de metileno y la solución resultante se lava con solución de bicarbonato sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico,
10. se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en 400 cc de benceno y se siembra la solución con 5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona racémica. Se deja reposar la mezcla por una noche a la temperatura del ambiente y ello hace
15. que cristalicen 2 g de racemato. Se concentran las aguas madres y se las trata con éter. Por cristalización a partir de éter se obtiene (S)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, que funde a 130-134°; $(\alpha)_{25}^D = + 377,2^{\circ}$
20. (en cloruro de metileno; al 1 %).
- c) 57,5 g (0,18 moles) de la (S)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona se disuelven en 600 cc de acetona absoluta. Se trata la solución con 48 g de carbonato potásico
25. en polvo y con 21 cc de yoduro de metilo y se agita

- durante 5 horas a la temperatura del ambiente. Luego se concentra la mezcla reaccional y se trata el residuo con agua y hielo y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se lava con agua la solución
5. de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se cristaliza de éter / éter de petróleo y se obtiene (S)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la cual funde a 118-126°C, con
10. descomposición; $(\alpha)_{25}^D = +563,1^{\circ}$ (en cloruro de metileno; al 1 %).
- d) Refrigerando a 0°C por medio de hielo se introduce por porciones en 10 cc de ácido clorhídrico concentrado 1 g de (S)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-
15. -1,3-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. La solución resultante se mezcla despacio, a 0°C, con 2 g de cloruro de estaño, se agita durante 30 minutos mientras se refrigera con hielo, se vierte en solución de hielo y bicarbonato sódico y se extrae varias veces
20. con cloruro de metileno. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Después de cristalización de éter se obtiene (S)-7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-
25. -2-ona, que cristaliza con 1 mol de éter; punto de fusión, 100-110°C (con descomposición), $(\alpha)_{25}^D = +77,1^{\circ}$

(en cloruro de metileno; al 1 %).

- e) A -10^o se disuelven en 35 cc de ácido clorhídrico concentrado, enfriado con hielo, 4 g (0,011 moles) de (S)-7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y a continuación se introduce durante una hora, también a -10^o, cloro gaseoso. Luego se concentra la mezcla en alto vacío (1-2 mm de Hg) a 0-5^o, con empleo de una trampa de refrigeración de alto vacío y de una torre de cal sódica. El residuo se alcaliniza con una mezcla de hielo y solución al 10 % de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y el extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El aceite que queda se purifica en una columna de 300 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego con cloruro de metileno / acetato de etilo (20 : 1), como eluente. Esta operación se repite otra vez en una columna de 120 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego con cloruro de metileno / acetato de etilo (20 : 1), como eluente. Después de cristalización de acetato de etilo / éter se obtiene (S)-7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que funde a 222-226^oC; $(\alpha)_{25}^D = +92^{\circ}$ (en cloruro de metileno; al 0,5 %).
25. f) En un matraz de sulfonación se deposita

- una solución de 2 g de fosgeno en 20 cc de 1,2-dicloroetano enfriado por hielo. Se adiciona a gotas una solución de 4 g (0,012 moles) de (S)-7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en
5. 40 cc de 1,2-dicloroetano, mientras se refrigera con hielo y se agita de modo que la temperatura de reacción no sobrepase los 10°C. A continuación se agita la mezcla reaccional por 45 minutos a la temperatura del ambiente. La solución resultante de isocianato de
 10. (S)-(6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo) se enfría con hielo y se alcaliniza despacio con 6 cc de trietilamina. Con la solución preparada antes se trata una solución de 2 cc de 2-aminoetanol en 20 cc de
 15. 1,2-dicloroetano, se agita la mezcla durante 30 minutos a la temperatura del ambiente y luego se la concentra. El residuo se purifica en una columna de 300 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego con cloruro de metileno / etanol (20 : 1),
 20. como eluente y se cristaliza con un poco de acetato de etilo / n-hexano. Se obtiene (S)-1-{6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}-3-(2-hidroxietil)-urea, que funde por encima de 147°C, con descomposición; (α)₂₅^D
 25. = 192,2° (en dioxano; al 1 %).

EJEMPLO 27

- a) A partir de 120 g de carbobenzoxi-D-alanina y 100 g (0,38 moles) de 2-amino-5-nitro-2'-fluorobenzofenona se obtiene, en analogía con la pauta
5. operatoria del párrafo a) del Ejemplo 26, (R)-bencil-
- { 1- / $\overline{\text{L}}$ - (o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil }-carbamoil/-
-etil } -carbamato. Este producto cristalizado de cloruro de metileno/éter, funde a 158-160°C; $(\alpha)_{25}^D = +16,52$
- b) A partir de 90 g (0,19 moles) del (R) -
10. -bencil- { 1- / $\overline{\text{L}}$ - (o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil }-carbamoil/-etil } -carbamato se obtiene, en analogía con la pauta operatoria del párrafo b) del Ejemplo 26, (R)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Después de cristalizado
15. de éter/n-hexano, el producto funde a 130-140°C; $(\alpha)_{25}^D = -361,92$ (en cloruro de metileno; al 1%);
- c) A partir de 44,6 g (0,14 moles) de la (R)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-
20. -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía con la pauta operatoria del párrafo c) del Ejemplo 26, (R)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Después de cristalizado de éter/hexano, el producto funde a
25. 120°C; $(\alpha)_{25}^D = -540,72$ (en cloruro de metileno, al

1%).

- d) A partir de 5 g (0,015 moles) de la (R)-
-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-7-nitro-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía
5. con la pauta operatoria del párrafo d) del Ejemplo
26, 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dime-
til-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Después de cristalizado
de éter/éter de petróleo, este producto funde a 95-110°C,
con descomposición (cristaliza con 1 mol de éter);
10. $(\alpha)_{25}^D = -78,4^\circ$ (en cloruro de metileno; al 1%).
- e) A partir de 10 g (0,027 moles) de (R)-
-7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía
con la pauta operatoria del párrafo e) del Ejemplo
15. 26, (R)-7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-
-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que des-
pués de recristalizada en éter funde a 224-226°C;
- $(\alpha)_{25}^D = -95,4^\circ$ (en dioxano; al 1%).
- f) A partir de 4 g (0,012 moles) de la (R)-
20. -7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-
-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en
analogía con la pauta operatoria del párrafo f) del
Ejemplo 26, (R)-1- $\sqrt{6}$ -cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-di-
hidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-
25. -3-(2-hidroxietil)-urea, que funde por encima de 100°C

con descomposición (después de recristalizada en un poco de acetato de etilo/n-hexano); $(\alpha)_{25}^D = -188,82$ (en dioxano; al 1%).

EJEMPLO 28

5. a) A partir de 56 g de ácido carbobenzoxi-
-DL- α -aminobutírico y 54 g (0,21 moles) de 2-amino-
-5-nitro-2'-fluorobenzofenona se obtiene, en analogía
con la pauta operatoria del párrafo a) del Ejemplo
25, bencil- $\left\{1-\left[2-(o\text{-fluorobenzoil})-4\text{-nitrofenil}\right]-\right.$
10. -carbamoil/-propil} -carbamato racémico, que después
de recristalizado de éter funde a 135-136°C.
- b) A partir de 60 g (0,125 moles) del ben-
cil- $\left\{1-\left[2-(o\text{-fluorobenzoil})-4\text{-nitrofenil}\right]-\right.$
-carbamoil /-
15. -propil} -carbamato racémico se obtiene, en analogía
con la pauta operatoria del párrafo b) del Ejemplo
25, 3-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-
-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que después de
cristalizada de cloruro de metileno funde a 260°C
con descomposición.
20. c) Se disuelven en 200 cc de acetona absoluta
30 g (0,092 moles) de 3-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-di-
hidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica,
se trata la solución con 16 g de carbonato potásico
en polvo y 8 cc de yoduro de metilo y se agita la
25. mezcla a la temperatura del ambiente. Al cabo de una

- hora se añaden 4 cc mas de yoduro de metilo y se continúa agitando por 2 1/2 horas más. Se separan por filtración bajo succión las sales inorgánicas no disueltas y se concentra la solución. El residuo se mezcla con agua y se extrae la mezcla con cloruro de metileno y el extracto se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Después de cristalizar de acetato de etilo/éter de petróleo, se obtiene 3-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que funde a 175-176°C.
- 5.
10. d) A partir de 4 g (0,012 moles) de la 3-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica se obtiene, en analogía con la pauta operatoria del párrafo d) del Ejemplo 25, 7-amino-3-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que después de cristalizada de acetato de etilo funde a 185-186°C.
- 15.
- e) Se disuelven en 80 cc de ácido acético glacial 9,3 g (0,03 moles) de 7-amino-3-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica. Se enfría la solución hasta 10°C, se la trata a gotas con 5 g (1,62 cc) de bromo y después de la adición de bromo se la agita a 10°C por 10 minutos mas y se la concentra. El residuo
- 20.
25. se trata con una mezcla de hielo y solución al 10%

- de bicarbonato sódico, se extrae con cloruro de metileno y se seca el extracto sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, el aceite que queda se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con
5. cloruro de metileno/acetato de etilo (10:1) como eluyente y se cristaliza a partir de éter. Se obtiene 7-amino-3-etil-6-bromo-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, la cual funde a 248°C.
10. f) Se añade una solución de isocianato de $\sqrt[7]{7}$ -amino-3-etil-6-bromo-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il $\sqrt[7]{7}$ racémico, obtenido a partir de 8,5 g (0,022 moles) de 7-amino-3-etil-6-bromo-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica en analogía con
15. la pauta operativa del párrafo a) del Ejemplo 1, a una solución de 8,5 cc de 2-aminoetanol en 40 cc de 1,2-dicloroetano, se agita la mezcla por 15 minutos y luego se concentra. Se purifica el residuo en una columna de 400
20. g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetona como eluyente y se cristaliza de acetona/éter. Se obtiene 1- $\sqrt[3]{3}$ -etil-6-bromo-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il $\sqrt[3]{3}$ -(2-hidroxietil)-urea racémica, que funde a 218-222°C.

25.

EJEMPLO 29

- a) A -10² se disuelven en 70 cc de ácido clorhídrico concentrado 13 g (0,042 moles) de 7-amino-3-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica y a continuación se introduce a -10² cloro gaseoso hasta que el producto de partida no es ya detectado en la cromatografía de capa delgada. Se neutraliza despacio la mezcla reaccional con una mezcla de hielo y solución al 50% de carbonato sódico y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se lava con agua la solución orgánica, se la seca sobre sulfato sódico se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 300 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (10:1) y se cristaliza de etanol.
- 15 Se obtiene 7-amino-3-etil-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que funde a 250²C.
- b) Se añade una solución de isocianato de [3-etil-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo], obtenido a partir de 3,4 g (0,01 mol) de 7-amino-3-etil-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1, a una solución de 2 cc de 2-aminoetanol en 50 cc de 1,2-dicloroetano,
- 25

- se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 15 minutos y luego se concentra. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (1:1) y luego con acetato de etilo, como eluente y se cristaliza de acetona/éter. Se obtiene 1- β -etil-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-3-(2-hidroxietil)-urea racémica, que funde a 243-244°C.

Ejemplo 30

10. a) Se disuelven en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto 19,7 g de N-carbobenzoxi-DL-norleucina; se trata la solución a gotas con 10 g de cloruro de tionilo, mientras se refrigera con hielo, y luego se agita durante una hora. Rápidamente se añade a gotas a esta solución una solución de 17 g (0,065 moles) de 2-amino-5-nitro-2'-fluorobenzofenona en 130 cc de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 60 horas. Se concentra luego la solución y el residuo se mezcla con hielo y con solución al 10% de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la solución orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 450 g de gel de sílice con cloruro de metileno como eluente y se cristaliza de etanol. Se obtiene bencil-

- { 1- / 2- (o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil } -carbamoil / -butil } -carbamato racémico, que funde a 148-150°C.

b) A partir de 24,5 g (0,05 moles) de bencil-

5. - { 1- / 2- (o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil } -carbamoil / -butil } -carbamato racémico se obtiene, en analogía

con las indicaciones del párrafo b) del Ejemplo 25,

5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-3-propil-2H-

-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que después de

crystalizada de cloruro de metileno/etanol funde

10. a 245-246°C.

c) A partir de 13,6 g (0,04 moles) de 5-(o-

-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-3-propil-2H-1,4-ben-

zodiazepin-2-ona racémica se obtiene, en analogía con

las indicaciones del párrafo c) del Ejemplo 28, 5-(o-

15. fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-3-propil-

-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, que después de

crystalizada a partir de éter/éter de petróleo

funde a 128-130°C.

d) A partir de 11,7 g (0,033 moles) de la

20. 5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-3-

-propil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica se ob-

tiene, en analogía con las indicaciones del párrafo

d) del Ejemplo 25, 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-di-

hidro-1-metil-3-propil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

25. racémica, que después de recrystalizada de éter funde

a 112-116°C.

- e) Se añade una solución de isocianato de $\sqrt[5]{(o\text{-fluorofenil})-2,3\text{-dihidro-1-metil-2-oxo-3-propil-1H-1,4-benzodiazepin-7-ilo}}$ racémico, obtenido
5. a partir de 4 g (0,012 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-propil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1, a una solución de 2 cc de 2-aminoetanol en 50 cc de 1,2-dicloroetano. Se
10. agita por 15 minutos a la temperatura del ambiente y luego se concentra. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice de 250 g, con cloruro de metileno y luego con cloruro de metileno/etanol (20:1) como eluente, y se cristaliza de acetato de etilo/
15. n-hexano. Se obtiene 1- $\sqrt[5]{(o\text{-fluorofenil})-2,3\text{-dihidro-1-metil-2-oxo-3-propil-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}}$ -3-(2-hidroxietil)-urea racémica, que funde a 105-110°C con descomposición.

Ejemplo 31

20. a) A partir de 94 g de ácido N-carbobenzoxi-DL-aminobutírico y 93 g (0,34 moles) de 2-amino-5-nitro-2'-clorobenzofenona se obtiene, en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 30,
25. $\text{benzil-}\left\{1-\sqrt[5]{(o\text{-clorobenzoil})-4\text{-nitrofenil}}\right\}$ -carbamato racémico, que después de

cristalizado de éter/n-hexano funde a 142 °C.

- b) A partir de 70 g (0,14 moles) del bencil-
- { 1- / 2- (o-clorobenzoil)-4-nitrofenil } - carbamoyl / -
- propil } - carbamato racémico se obtiene, en analogía
5. con las indicaciones del párrafo b) del Ejemplo 25,
3-etil-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona racémica, que después de crista-
lizada de cloruro de metileno/éter funde a 242-243 °C.
- c) A partir de 46,9 g (0,14 moles) de 3-etil-
10. -5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodia-
cepín-2-ona racémica se obtiene, en analogía con las
indicaciones del párrafo c) del Ejemplo 28, pero des-
pués de 16 horas de agitación a la temperatura del
ambiente y agitación consecutiva a 40 ° durante 3 horas,
15. 3-etil-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-
-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona racémica. Después de re-
cristalizado de acetato de etilo/éter, el producto
funde a 161-162 °C.
- d) Se disuelven en 85 cc de ácido clorhídrico
20. concentrado 7,7 g (0,021 moles) de la 3-etil-5-(o-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodia-
cepín-2-ona racémica, se trata la solución con 18 g
de cloruro de estaño y se agita durante 30 mi-
nutos a la temperatura del ambiente. Se vierte la
25. mezcla reaccional en una mezcla de hielo y solución

de carbonato sódico se extrae con cloruro de metileno y se
seca el extracto sobre sulfato sódico, se filtra y se
concentra. Después de cristalización a partir de acetato
de etilo/éter se obtiene 7-amino-3-etil-5-(o-cloro-
5 fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racé-
mica, que funde a 198-199°C.

c) Se tratan despacio a temperatura entre 0 y 5°C
con 5,2 g (1,65 cc) de bromo 9,6 g (0,029 moles) de
la 7-amino-3-etil-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-me-
10 til-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, disueltos
en 50 cc de ácido bromhídrico acuoso, concentrado
y luego se agita la mezcla por una hora a 0°C. A con-
tinuación se vierte la mezcla reaccional en una mezcla
de hielo y solución de carbonato sódico se extrae con
15 cloruro de metileno y se seca el extracto sobre sulfato
sódico, se filtra y se concentra. Después de cristaliza-
ción de cloruro de metileno/éter/éter de petróleo se ob-
tiene 7-amino-3-etil-6-bromo-5-(o-clorofenil)-1,3-
-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica,
20 que funde a 251°C con descomposición.

f) Se añade una solución de isocianato de [3-etil-6-
-bromo-5-(o-clorofenil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
1,4-benzodiazepin-7-ilo] racémico, obtenido a
partir de 4 g (0,01 mol) de 7-amino-3-etil-6-bro-
25 mo-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-

-benzodiazepin-2-ona racémica en analogía con las indicaciones del párrafo a) del Ejemplo 1, a una solución de 2,5 cc de 2-aminoetanol en 50 cc de 1,2-dicloroetano. Se agita luego la mezcla a la temperatura del ambiente por 15 minutos y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno, y luego con cloruro de metileno/acetona (10:1) como eluente y se cristaliza de acetona. Se obtiene 1- β -etil-6-bromo-5-(o-clorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-3-(2-hidroxi-etil)-urea racémica, que funde a 236-237°C.

Ejemplo 32

Se suspenden en 60 cc de cloruro de metileno absoluto 4,2 g (0,015 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se trata con 2,1 g de carbonato potásico en polvo y 1,6 cc de cloruro de dietilcarbamoilo y se agita la mezcla durante 14 días a 20°C. Se la vierte en una mezcla de hielo y agua, se extrae con cloruro de metileno y se lava la fase orgánica 2-3 veces con agua, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluente y se cristaliza en etanol/éter de petróleo. Se

obtiene 3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1,1-dimetilurea, que cristaliza con 0,5 moles de etanol y que funde a 97°C con descomposición.

5

EJEMPLO 33

Se suspenden en 50 cc de cloruro de metileno absoluto 4,2 g (0,015 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se trata la suspensión con 2,5 cc de isocianato de p-metoxifenilo y 2 gotas de trietilamina y se agita por una noche a la temperatura del ambiente. A continuación se concentra parcialmente la mezcla y se la trata con acetato de etilo, con lo cual cristaliza 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(p-metoxifenil)-urea.

10

15

Este producto funde a 240°C con descomposición.

EJEMPLO 34

Bajo nitrógeno, se calienta en reflujo durante 7 horas 5 g (0,016 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 15 cc de isocianato de etilo. Se vierte la mezcla reaccional en metanol / agua de hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra

20

25

y se concentra. El residuo se purifica en una columna de 300 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente y se cristaliza de acetato de etilo/éter. Se obtiene 1-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-3-etilurea, que funde a 155-160°C con descomposición.

Ejemplo 35

Se calientan en reflujo durante 5 horas 5 g (0,018 moles) de 7-amino-1,3-dihidro-1-metil-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 15 cc de isocianato de isopropilo y una cantidad catalítica de trietilamina. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 2 1/2 días a la temperatura del ambiente, con lo cual el producto final cristaliza en parte. Se concentra parcialmente el disolvente, se enfría con hielo y se separa por filtración el producto cristalizado. Después de recristalización a partir de cloruro de metileno/acetato de etilo se obtiene 1-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-3-isopropilurea, que funde a 185-188°C con descomposición.

Ejemplo 36

Se agitan durante 18 horas a la temperatura del ambiente 11,1 g (0,03 moles) de 1-5-(o-fluo-

rofenil) -2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-
-il]-3-(2-hidroxietil)-urea en 150 cc de acetonitrilo con
3,9 cc de cloruro de acetilo y 9 g de carbonato potásico
molido. Se concentra la mezcla reaccional en el evapora-
5 dor giratorio y se purifica el residuo en una columna de
500 g de gel de sílice con cloruro de metileno / etanol como
eluyente. Después de cristalización de acetato de etilo
se obtiene etil acetato de 2-/3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-ureido/ que fun-
10 de a 196-198°C.

EJEMPLO 37

Mientras se refrigera con hielo, se tratan
a gotas con 20 cc de cloruro de tionilo 45 g de carboben-
zoxi-glicina disueltos en 1 litro de tetrahidrofurano abso-
15 luto y se prosigue agitando por una hora mientras se refri-
gera con hielo. Luego se añade a gotas rápidamente una sus-
pensión de 50 g de 2-amino-5-nitro-2'-fluorobenzofenona en
200 cc de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se agi-
ta por 18 horas a la temperatura del ambiente. Se concen-
20 tra la solución resultante y se trata el residuo con hielo
y con solución al 10% de bicarbonato sódico y se extrae
con cloruro de metileno. Se seca la solución orgánica
sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El
residuo se disuelve en un poco de acetato de etilo ca-
25 liente, se concentra parcialmente y se trata con éter.

Se obtiene bencil- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil/-} \\ \text{-carbamoil-7-metil} \end{array} \right\}$ -carbamato.

5. Las aguas madres se purifican con cloruro de metileno como eluente en una columna de 100 g de gel de sílice, con lo cual se consigue una cantidad adicional del producto anterior.

b) Se tratan con 4,5 g de carbonato potásico en polvo y 2 cc de yoduro de metilo 4,5 g (0,01 mol) de bencil- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil/-} \\ \text{-carbamoil-7-metil} \end{array} \right\}$ -carbamato disueltos en 50 cc de acetona absoluta y se agita la mezcla durante 6 días a la temperatura

10. del ambiente. Luego se separa por filtración el material insoluble y se le lava con acetona. Se concentran las soluciones acetónicas combinadas y se purifica el residuo en una columna de 250 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (10:1) y luego cloruro de metileno/acetato de etilo (5:1) como eluente y se cristaliza de éter/éter de petróleo. se

15. obtiene bencil- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil/-} \\ \text{-metilcarbamoil-7-metil} \end{array} \right\}$ -carbamato, que funde a 112°C.

20. c) 10,5 g (0,0225 moles) del bencil- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(o-fluorobenzoil)-4-nitrofenil/-} \\ \text{-metilcarbamoil-7-metil} \end{array} \right\}$ -carbamato, disueltos en 150 cc de ácido acético glacial, se tratan con 23 g de cloruro de estaño y 30 cc de

25. una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y agua (1:1).

Se agita la mezcla reaccional durante 20 horas a la temperatura del ambiente, se la vierte en hielo / amoníaco y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato sódico la solución orgánica, se la filtra, y se la concentra. El residuo se purifica en una columna de 350 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo como eluente y se cristaliza de cloruro de metileno/éter. Se obtiene bencil- $\left\{ \begin{array}{l} //4\text{-amino-2-(o-fluorobenzoyl)-fenil-} \\ \text{-metilcarbamoil-} \end{array} \right\}$ -metil } -carbamató, que funde a 83°C.

d) 0,8 g (0,0018 moles) de bencil- $\left\{ \begin{array}{l} //4\text{-} \\ \text{-amino-2-(o-fluorobenzoyl)-fenil-} \\ \text{-metilcarbamoil-} \end{array} \right\}$ -metil } -carbamató, disueltos en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto, se tratan con 0,2 cc de isocianato de cloroetilo y después se agita la mezcla durante 24 horas a la temperatura del ambiente. Se trata la mezcla reaccional con 0,1 cc más de isocianato de cloroetilo y se agita durante 12 horas. Luego se concentra la mezcla reaccional y se purifica el residuo en una columna de 70 g de gel de sílice con acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno como eluente. El bencil $\left\{ \begin{array}{l} //2\text{-(o-fluorobenzoyl)-4-[3-(2-cloroetil)ureido]-} \\ \text{-fenil-} \\ \text{-metilcarbamoil-} \end{array} \right\}$ -metil } -carbamató obtenido es adicionalmente procesado sin aislamiento.

e) 0,7 g del bencil $\left\{ \begin{array}{l} //2\text{-(o-fluorobenzoyl)-} \end{array} \right\}$ -

- 4- $\overline{3}$ -(2-cloroetil)-ureido $\overline{7}$ -fenil/-metilcarbamoil $\overline{7}$ -
-metil } -carbamato bruto, disueltos en 15 cc de aceto-
nitrilo, se tratan con 400 mg de acetato potásico y
700 mg de 18-crown-6 y luego se agita por 5 días a la
5. temperatura del ambiente. A continuación se concentra
la mezcla reaccional, se trata el residuo con agua-
cloruro de metileno y se extrae la solución acuosa
varias veces con cloruro de metileno. Se seca la solu-
ción orgánica con sulfato sódico, se filtra y se con-
10. centra. El residuo se purifica en una columna de 30 g
de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de
etilo (3:1) como eluente. El bencil- $\left\{ \overline{2}$ -(o-fluoro-
benzoil)-4- $\overline{3}$ -(2-acetoxietil)-ureido $\overline{7}$ -fenil/-metilcar-
bamoil $\overline{7}$ -metil } -carbamato obtenido pasa sin aislamiento
15. a la elaboración ulterior.
- f) 250 mg del bencil- $\left\{ \overline{2}$ -(o-fluorobenzoil)-
-4- $\overline{3}$ -(2-acetoxietil)-ureido $\overline{7}$ -fenil/-metilcarbamoil $\overline{7}$ -
-metil } -carbamato, disueltos en 10 cc de metanol abso-
luto, se tratan con 50 mg de metilato sódico y se
20. agitan una hora a la temperatura del ambiente. Luego
se amortigua la mezcla con un poco de ácido acético,
se vierte la mezcla reaccional en hielo/10% de
bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno.
La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra
25. y se concentra. De éter/etanol cristaliza bencil- $\left\{ \overline{2}$ -

-(o-fluorobenzoil)-4- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxietil)-ureido $\sqrt{7}$ -fenil/-metil-
carbamoil $\sqrt{7}$ -metil } -carbamato, que funde a 117-120°C.

g) 200 mg (0,0004 moles) del bencil- { $\sqrt{2}$ -(o-fluo
robenzoil)-4- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxietil)-ureido $\sqrt{7}$ -fenil/-metilcarbamoil $\sqrt{7}$ -
metil } -carbamato se disuelven en 20 cc de etanol, se añaden

5. 20 mg de paladio al 5% sobre carbón activo y se hidrogena la
mezcla con hidrógeno a la temperatura del ambiente y con pre-
sión normal. Al cabo de 5 horas se separa por filtración el
catalizador, se lava con cloruro de metileno y se concentra

10. la solución. Cristalizando el residuo a partir de acetona se
obtiene 1- $\sqrt{5}$ -(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-
-1,4-benzodiazepin-7-il $\sqrt{7}$ -3-(2-hidroxietil)-urea, que funde
a 156-160°C, con descomposición. La N-hidroxietil-N'- $\sqrt{3}$ -

15. -(o-fluorobenzoil)-(4-glicilamino)-fenil $\sqrt{7}$ -urea que se origi-
na intermediariamente no se aísla, sino que se cicliza es-
pontáneamente.

Ejemplo 38

a) Se trata con 320 mg de carbonato potásico en
polvo y 0,25 cc de cloruro de dimetilcarbamoilo 1 g. (0,0023
20. moles) de bencil- { $\sqrt{4}$ -amino-2-(o-fluorobenzoil)-fenil/-me-
tilcarbamoil $\sqrt{7}$ -metil } -carbamato, disuelto en 100 cc de 1,2-
-dicloroetano, se calienta la mezcla durante 60 horas en re-
flujo, se la enfría, se la trata con agua y se la extrae tres
veces con cloruro de metileno. Se lava una vez con agua la
25. solución orgánica, se la seca con sulfato sódico y se la con

centra. El residuo se purifica en una columna de 200 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluente y luego se concentra en alto vacío hasta peso constante. El bencil- $\left\{ \left[2-(o\text{-fluorobenzoil})-4-[3-(2\text{-dimetil})\text{ureido}]\text{-fenil} \right] \text{-metilcarbamoil} \right\}$ -metil }-carbamato oleoso que así se obtiene pasa sin aislamiento a la elaboración ulterior.

b) 0,8 g del bencil- $\left\{ \left[2-(o\text{-fluorobenzoil})-4-[3-(2\text{-dimetil})\text{ureido}]\text{-fenil} \right] \text{-metilcarbamoil} \right\}$ -metil }-carbamato se disuelven en 5 cc de solución al 30-33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, se agita por 15 minutos a la temperatura del ambiente, se trata con solución al 10% de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentra. Una parte del residuo se purifica en una placa preparatoria de gel de sílice con acetato de etilo/acetona como eluente. El producto así obtenido resulta ser idéntico, según el espectro IR a la 3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1,1-dimetil-urea producida por otra vía.

(ver ejemplo 32)

EJEMPLO 39

a) se tratan con 3 cc de ácido sulfúrico al 25% 2 g (0,0057 moles) de N-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro

5. 1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-1-aziridin-carboxamida en 50 cc de butanol terciario. Al cabo de 20 minutos se alcaliniza la mezcla con solución al 10% de bicarbonato sódico y se extrae varias veces con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, después de lo cual se purifica el residuo en una columna de 80 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente y se recristaliza de acetato de etilo.
10. Se obtiene 1-(2-tercibutoxi-etil)-3-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-urea, que funde a 177°C.
- b) 50 mg (0,12 milimoles) de 1-(2-tercibutoxi-etil)-3-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-urea se disuelven en 1 cc de ácido trifluoroacético. Se deja reposar la solución a la temperatura del ambiente por 2 horas y luego se la concentra. El residuo se recoge en solución de bicarbonato sódico al 10%, se extrae varias veces con cloruro de metileno y muy poco metanol, se seca la solución orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se cristaliza en acetona/éter; el producto resultante es idéntico, según el espectro IR, a la 1-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-3-(2-hidroxi-etil)-urea producida por otra vía
- 15.
- 20.
- 25.

(vease el Ejemplo 7).

EJEMPLO 40

Se acidifica con unas gotas de ácido sulfúrico al 25% una solución de 1 g (0,0028 moles) de N-
5 -[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-1-aziridincarboxamida en 50 cc de dioxano, al cabo de 20 minutos se basifica con amoníaco y a continuación se extrae varias veces con cloruro de metileno y muy poco metanol. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se la filtra. Se purifica el residuo en una
10 columna de 80 g de gel de sílice, utilizando acetona como agente eluyente y se cristaliza en acetona/éter. según el espectro IR, el punto de fusión mixto y el punto de fusión, el producto aislado es idéntico a la 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1,4-benzodiazepin-7-il]-
15 -3-(2-hidroxietil)-urea producida por otra vía (véase el Ejemplo 7).

EJEMPLO 41

a) Se calientan en reflujo durante 3 horas 4,2 g (0,015 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 80 cc de tetrahidrofurano absoluto con 3,5 cc de isocianato de cloroetilo y una cantidad catalítica de trietilamina.

Se deja reposar la mezcla durante la noche a la temperatura del ambiente y luego se concentra la
25 solución en un baño de vapor, después de lo cual el residuo cristaliza de acetato de etilo. Se ob-

tiono 1-(2-cloroetil)-3- $\sqrt{5}$ -(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-
-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-urea, que
funde a 240°C, con descomposición.

- b) 760 mg (1,95 milimoles) de la 1-(2-cloro-
5. etil)-3- $\sqrt{5}$ -(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-
-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-urea, disueltos en 15 cc
de acetonitrilo, se tratan con 200 mg de acetato
potásico y 520 mg de 18-crown-6. Luego se agita la
mezcla reaccional durante 5 días a la temperatura del
10. ambiente, se la concentra y se la trata con agua/clo-
ruro de metileno. A continuación se extrae varias veces
la solución acuosa con cloruro de metileno, se seca la
solución orgánica con sulfato sódico, se filtra y se
concentra. El residuo se purifica en una columna de
15. 70 g de gel de sílice, con acetato de etilo como eluan-
te, y se cristaliza de acetato de etilo/éter. A juzgar
por el punto de fusión y el, punto de fusión mixto,
el producto aislado es idéntico al 2- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{5}$ -(o-fluorofe-
nil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-
20. -7-il]-ureido]-etilacetato producido por otra vía
(véase el Ejemplo 36).

Ejemplo 42

- Se tratan con 500 mg de metilato sódico
300 mg (0,73 milimoles) de 2- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{5}$ -(o-fluorofenil)-
25. -2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-

- ureido)-etilacetato, disueltos en 20 cc de metanol absoluto, se agita la mezcla durante una hora a la temperatura del ambiente, se la amortigua con un poco de ácido acético y se la concentra. El residuo se trata
5. con cloruro de metileno/solución de bicarbonato sódico al 10%, se extrae varias veces con cloruro de metileno, se seca la solución orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Después de cristalización en acetona se obtiene 1-(5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-3-(2-hidroxiethyl)-urea, que según el espectro IR es idéntica a una muestra de esta sustancia producida por otra vía (véase el Ejemplo 7).

Ejemplo 43

15. a) Se tratan con 11,1 cc de isocianato de cloroetilo y 1 cc de trietilamina 5 g (0,016 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 85 cc de tetrahidrofurano absoluto, se agita la mezcla por una semana
20. a la temperatura del ambiente y se calienta en reflujo por 5 horas. Luego se trata la mezcla reaccional con 50 cc de etanol y se la concentra. El residuo se trata con cloruro de metileno/agua y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica,
25. se la seca con sulfato sódico se filtra y

- se concentra. El residuo se purifica en una columna de 300 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (3:1) como eluente; se obtiene
- 1-(2-cloroetil)-3-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-7-urea,
5. que se pasa directamente a la elaboración ulterior.
- b) 3,7 g de la 1-(2-cloroetil)-3-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-7-urea, disueltos en 100 cc de acetonitrilo, se tratan con 1,83 g de acetato potásico y 4,21 g de 18-crown-6. Se agita luego la mezcla reaccional durante 5 días a la temperatura del ambiente, se la concentra y se la trata con agua/cloruro de metileno y se extrae la solución acuosa varias veces
10. con cloruro de metileno. Se seca la solución orgánica con sulfato sódico, se filtra ésta y se la concentra. El residuo se purifica en una columna de 350 g de gel de sílice, con acetato de etilo como eluente, y se cristaliza de etanol/éter. Se obtiene
15. 2-3-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il/-ureido-7-etilacetato bruto.
- 20.

Ejemplo 44

- Se tratan con 830 mg de metilato sódico
25. 600 mg de 2-3-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-

-1-metil-2-oxo-1,4-benzodiazepin-7-il/-urcido]-
etilo, disueltos en 35 cc de metanol absoluto, se
agita por una hora a la temperatura del ambiente y
luego se amortigua la mezcla con un poco de ácido acé-
5 tico y se la concentra. El residuo se trata con clo-
ruro de metileno/solución de bicarbonato sódico al 10%.
Se extrae la solución acuosa con cloruro de metileno,
se seca la solución orgánica sobre sulfato sódico, se
filtra y se concentra. El residuo se purifica en una
10 columna de 30 g de gel de sílice, con acetato de etilo/me-
tanol (10:1) como eluyente, y se cristaliza de etanol/éter.
Se obtiene 1-[6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-me-
til-2-oxo-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxi-etil)-urea,
que según el punto de fusión el punto de fusión mix-
15 to y el espectro IR es idéntica a una muestra producida
por otra vía (véase el Ejemplo 13).

EJEMPLO 45

se agitan a 80°C durante 16 horas 10 mg
(0,26 milimoles) de 1-(2-cloroetil)-3-[5-(o-fluorofenil)-
20 -2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1,4-benzodiazepin-7-il]-
urea en 6 cc de benceno y 4 cc de agua con 150 mg de
bromuro de tetrabutilamonio. Luego se concentra la mez-
cla y se cromatografía el residuo en una columna de pre-
sión (0,2 a 0,4 atmósferas de nitrógeno) sobre 15
25 g de gel de sílice (tamaño granular: 0,04 a 0,063 mm),

con acetato de etilo y acetato de etilo + 3% de metanol como eluente. Se obtiene un producto bruto que contiene 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxietil) urea e impurezas polares.

5

Este producto bruto (60 mg) se toma en cloruro de metileno/agua y se extrae y la solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra.

10

El residuo se cromatografía en una columna de presión (0,2 a 0,4 atmósferas de nitrógeno) sobre 15 g de gel de sílice (tamaño granular: 0,04 a 0,063 mm), con acetona absoluta como eluente, y después se cristaliza de acetona/éter. El producto así obtenido es, según el espectro IR, idéntico a una muestra, producida por otra vía (véase el Ejemplo 7), de 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxietil) urea.

15

EJEMPLO 46

20

a) Se trata con 9,1 g (0,044 moles) de N-bencil-o-tercibutil-etanolamina en 90 cc de dicloroetano una solución dicloroetánica de [5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-isocianato, obtenida según las indicaciones del apartado a) del Ejemplo 1 a partir de 10,4 g (0,037 moles) de 7-

25

-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se la seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en una

5 columna de 600 g de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) y se cristaliza de cloruro de metileno/n-hexano. Se obtiene 1-bencil-1-(2-tercibutoxi-etil)-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-urea, que funde a 82-86°C.

10 b) 200 mg (0,4 milimoles) de la 1-bencil-1-(2-tercibutoxi-etil)-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-urea se calientan durante 10 minutos en un baño de vapor en 3 cc de una solución de 33% de bromuro de hidrógeno en ácido

15 acético glacial y se dejan reposar durante tres días a la temperatura del ambiente. Luego se neutraliza la mezcla con bicarbonato sódico y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se combinan los extractos de cloruro de metileno, se secan sobre sulfato sódico, se

20 filtran y se concentran. El residuo se purifica en una columna de presión (0,2 a 0,4 atmósferas de nitrógeno) sobre 15 g de gel de sílice (tamaño granular: 0,04 a 0,06 mm), con acetato de etilo como eluyente y se cristaliza en acetato de etilo/éter; se obtiene 2-[3-{5-fluorofenil)-2,3-

25 dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il}] -

-ureido]etilacetato, que funde a 196-198°C.

c) 20 mg (0,048 milimoles) del 2-[3- {5-(o-
-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiace-
pin-7-il } -ureido]-etilacetato se disuelven en 2 cc de me-
5 tanol absoluto y durante una hora se agita la solución
a 30-40°C con 13 mg de metilato sódico.

Luego se amortigua la mezcla con unas pocas
gotas de ácido acético glacial, se diluye con cloruro de
metileno, se trata con bicarbonato sódico al 10% y se ex-
10 trae varias veces con cloruro de metileno; se combinan las
fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico, se filtran
y se concentra. Cristalizando de acetona/éter el residuo,
se obtiene 1-[5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-
-1H-1,4-benzodiacepin-7-il]-3-(2-hidroxi-etil)urea, que según
15 el espectro IR es idéntica a una muestra de esta sustan-
cia producida por otra vía (véase el Ejemplo 7).

Ejemplo 47

Se disuelven en 15 cc de solución acuosa al
48% de bromuro de hidrógeno 1,5 g (0,003 moles) de 1-
20 -bencil-1-(2-tercibutoxi-etil)-3-[5-(o-fluorofenil)-2,3-
-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiacepin-7-il]-urea,
se calienta la mezcla durante 10 minutos en un baño
de vapor, se alcaliniza con bicarbonato sódico
se trata con un poco de metanol y se extrae por tres
25 veces con cloruro de metileno. Se combinan los ex-

- tractos, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El residuo se purifica en una columna de presión (0,2 a 0,4 atmósferas de nitrógeno) de 300 g de gel de sílice (tamaño granular: 0,04 a 0,06 mm), con acetona como eluente, y se cristaliza de acetona/éter; se obtiene 1- β -(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il- γ -3-(2-hidroxi-
5. etil)-urea, que según el espectro IR es idéntica a una muestra de esta sustancia producida por otra vía (véase el Ejemplo 7).
- 10.

Ejemplo 48

- a) A partir de 40 g (0,116 moles) de rac.-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía con las
15. indicaciones del apartado d) del Ejemplo 31, rac.-7-amino-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que es cristalizada de acetato de etilo/éter de petróleo y que funde a 180-190°C.
- b) A partir de 4,7 g (0,015 moles) de rac.-7-amino-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía con las
20. indicaciones del apartado e) del Ejemplo 31, rac.-7-amino-6-bromo-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que es cristalizada
25. de acetato de etilo/éter y que funde a 254-256°C

con descomposición.

5. c) A partir de 3 g (0,0076 moles) de rac.-7-
-amino-6-bromo-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dime-
til-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía
con las indicaciones del apartado f) del Ejemplo 31,
rac.-1- $\sqrt{6}$ -bromo-5-(o-clorofenil)-2,3-dihidro-1,3-di-
metil-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-7-il- $\sqrt{3}$ -3-(2-hidroxi-
etil)-urea, que es cristalizada de acetona/éter y
que funde a 204-206°C con descomposición.

10.

Ejemplo 49

- a) A partir de 15 g (0,045 moles) de rac.-7-
-amino-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-
-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía con
las indicaciones del apartado a) del Ejemplo 29, rac.-
15. -7-amino-6-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-di-
metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que es cristalizada
de acetato de etilo y que funde a 240-242°C con des-
composición.
- b) A partir de 7 g (0,02 moles) de rac.-7-
20. amino-6-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dime-
til-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analo-
gía con las indicaciones del apartado b) del Ejemplo
29, rac.-1- $\sqrt{6}$ -cloro-5-(o-clorofenil)-2,3-dihidro-1,3-
-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il- $\sqrt{3}$ -3-(2-hidroxi-
25. etil)-urea, que es cristalizada de acetona y que funde

a 233-236°C con descomposición.

Ejemplo 50

5. a) A partir de 15 g (0,05 moles) de 7-amino-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía con las indicaciones del apartado e) del Ejemplo 31, rac.-7-amino-6-bromo-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que es cristalizada de acetato de etilo/éter y que funde a 255°C con descomposición.

10. b) A partir de 4,4 g (0,012 moles) de rac.-7-amino-6-bromo-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtiene, en analogía con las indicaciones de apartado f) del Ejemplo 31, rac.-1- $\sqrt{6}$ -bromo-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-3-(2-hidroxietyl)-urea, que es cristalizada de acetona/éter y que funde a 210-212°C.

Ejemplo 51

20. A partir de 6 g (0,019 moles) de 7-amino-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene, en analogía con las indicaciones del Ejemplo 17, pero con morfolina en vez de N-etilpiperacina, N- $\sqrt{6}$ -cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il-3-

25.

-4-morfolinocarboxamida que es recristalizada en acetato de etilo/éter y que funde a 126°C.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos que contienen los derivados de benzodiazepina proporcionados por el presente invento.

Ejemplo A

La 1-[5(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-il]-3-(2-hidroxi-etil)-urea puede emplearse como ingrediente activo en la composición de preparados farmacéuticos de la manera siguiente:

a)	Pastillas	Por pastilla
	Ingrediente activo	200 mg
	Celulosa microcristalina	155 mg
	Almidón de maiz	25 mg
15	Talco	25 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
		<hr/>
		425 mg

Se mezcla la materia activa con la mitad de la celulosa microcristalina y se granula con una solución al 10% de hidroxipropilmetilcelulosa en una mezcla de isopropanol y cloruro de metileno. Se seca el granulado, se lo tamiza y se lo mezcla con el resto de los coadyuvantes. Luego la mezcla resultante se comprime en una prensa, formando pastillas bipanadas de 12 mm de diametro, con ranura de fragmentación.

	<u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
	Ingrediente activo	100,0 mg
	Almidón de maiz	20,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
5	Talco	4,5 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		<hr/>
		220,0 mg

Se mezclan el ingrediente activo con los
coadyuvantes y se tamiza. Después de mezclar otra vez la
10 masa obtenida para relleno de cápsulas se envasa en cápsulas encajables de gelatina de tamaño apropiado por medio de una encapsuladora totalmente automática.

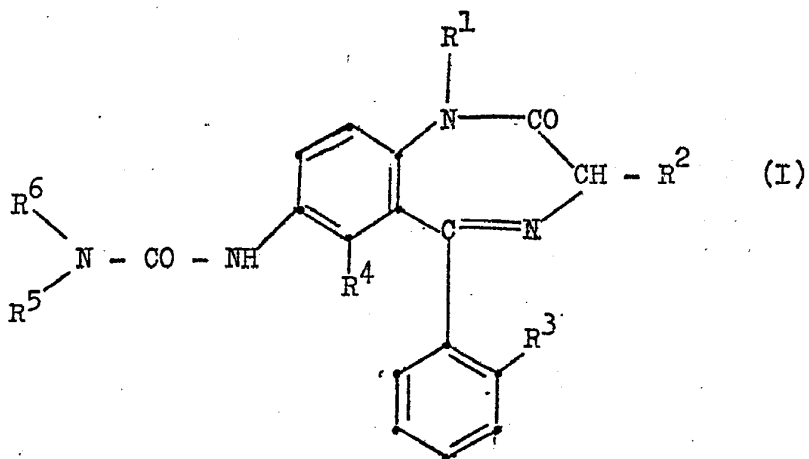
15



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

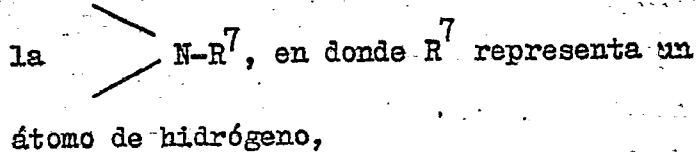
1. Un procedimiento para la preparación de
5. derivados de benzodiazepina, de la fórmula general



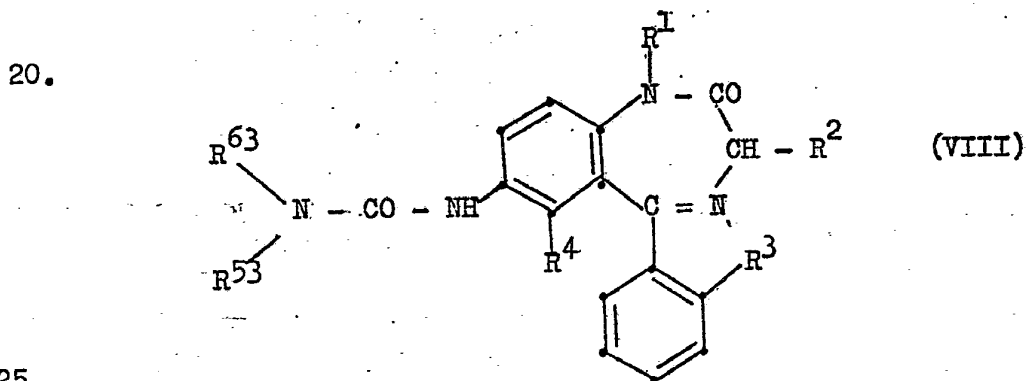
15. donde

R¹ representa un grupo de alquilo inferior,
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,
R³ representa un átomo de halógeno y
20. R⁴ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y

5. R^5 representa un átomo de hidrógeno y
 R^6 representa un grupo de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, arilo o aralquilo inferior o
5. R^5 representa un grupo de alquilo inferior y
 R^6 representa un grupo de hidroxialquilo inferior o
10. R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un heterociclo de pentagonal a heptagonal que contiene como un miembro de anillo, un grupo de la fórmula



15. y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, cuyo procedimiento comprende separar el grupo o grupos protectores de un derivado de benzodiazepina de la fórmula general



25.

en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado

R^{53} representa un grupo protector y
 R^{63} representa un grupo de alquilo inferior, arilo
o aralquilo inferior o un grupo de la fórmula



5. en donde

A representa un grupo de alquilo inferior o

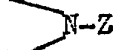
Y representa un grupo protector, o

R^{53} representa un átomo de hidrógeno o un grupo
de alquilo inferior y

10. R^{63} representa un grupo de la fórmula IX antes
indicada en esta reivindicación o

R^{53} y R^{63} junto con el átomo de nitrógeno al que
están enlazados representan un heterociclo de
pentagonal a heptagonal que contiene como un

15.

miembro de anillo un grupo de la fórmula 

en donde Z representa un grupo protector,

y si se desea, convertir un derivado de benzodiacetina
de la fórmula I en una sal de adición de ácido aceptable
en farmacia.

20.

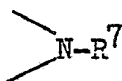
2. Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa
un átomo de hidrógeno, R^3 representa un átomo de fluor y
 R^4 representa un átomo de hidrógeno o de cloro.

25.

3. Un procedimiento, de conformidad con
la reivindicación 1, caracterizado porque R^4 y R^5 re-

presentan, cada uno, un átomo de hidrógeno y R^6 representa un grupo de alquilo inferior con, por lo menos, dos átomos de carbono o un grupo de hidroxialquilo inferior.

5. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^4 representa un átomo de halógeno y R^5 representa un átomo de hidrógeno y R^6 representa un grupo de alquilo inferior, con por lo menos, dos átomos de carbono o un grupo de hidroxialquilo inferior o R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados; representan un heterociclo de pentagonal a heptagonal que contiene como un miembro de anillo un grupo de la fórmula
- 10.



15. en donde R^7 tiene el significado expuesto en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R^4 representa un átomo de bromo o de cloro.
20. 6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque R^3 representa un átomo de flúor o cloro.

7. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara
25. 1- $\sqrt{5}$ -(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-

-benzodiazepin-7-117-3-(2-hidroxietyl)-urea.

5. 8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 1-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-117-3-metilurea.

9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 1-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-117-3-(2-hidroxi-1-metiletyl)urea.

10. 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 1-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-117-3-metilurea.

15. 11. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 1-n-butyl-3-6-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-117urea.

20. 12. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se prepara 1-6-bromo-5-(o-clorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-117-3-(2-hidroxietyl)urea.

25. 13. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se prepara 1-6-bromo-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-117-3-(2-hidroxietyl)-urea.

14. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se prepara 1-6-cloro-5-(o-clorofenil)-2,3-dihidro-1,3-dimetil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-7-11-3-(2-hidroxietil)urea.

5. 15. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 120 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 Agosto 1979

P.a.

JAIME ISERN

P. P.


Firmado: JESUS PÍCAZO