



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 637**

(51) Int. Cl.:

C07D 243/24 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03010776 .7**

(96) Fecha de presentación : **26.02.1993**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1342719**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

(54) Título: **Derivados de benzodiazepina útiles como antagonistas de receptores CCK.**

(30) Prioridad: **27.02.1992 GB 9204221**
16.06.1992 GB 9212740

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.09.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.09.2011

(73) Titular/es: **FERRING B.V.**
Polaris avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

(72) Inventor/es: **Ryder, Hamish;**
Semple, Graeme;
Kendrick, David Alan;
Szelke, Michael;
Satoh, Masato;
Ohta, Mitsuaki;
Miyata, Keiji y
Nishida, Akito

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

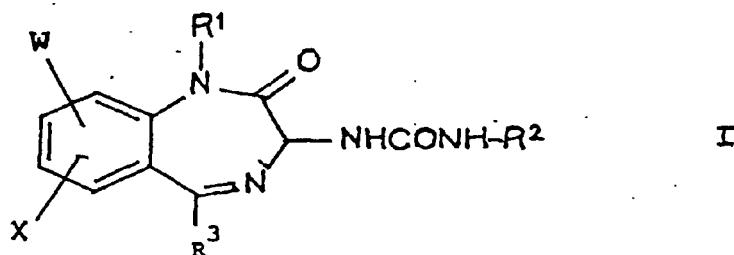
Derivados de benzodiazepina útiles como antagonistas de receptores CCK.

Esta invención se refiere a derivados de benzodiazepina que son útiles como fármacos que muestran antagonismo en el receptor CCK-B y/o gastrina y con su producción.

- 5 Se han descrito muchos derivados de benzodiazepina a lo largo del desarrollo de fármacos psicotrópicos que actúan como agonistas en el "receptor de benzodiazepina" en el sistema nervioso central. Más recientemente, se han descrito derivados de benzodiazepina que actúan como antagonistas en los receptores CCK-A (colecistocinina-A) y CCK-B. También se describió que aquellos compuestos que eran antagonistas selectivos para el receptor CCK-B podían reducir la secreción de ácido gástrico en respuesta a la administración de pentagastrina (V.J. Lotti y R.S.L. Chang, Eur. J. Pharmacol. 162, 273-280, 1989). Se describen ejemplos de derivados de benzodiazepina que actúan como antagonistas en el receptor CCK-B, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.820.834. Los documentos EP0445976, EP0434360, EP0434369 y EP0508797 dan a conocer análogos de benzodiazepina.

15 Los compuestos de la presente invención son novedosos. Difieren de los compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 4.820.834 particularmente en la naturaleza del sustituyente en posición 1 del núcleo de benzodiazepina. La presente invención incluye compuestos de mejores características farmacológicas que los descritos en la patente estadounidense n.º 4.820.834; los compuestos preferidos de la invención tienen una mayor afinidad por el receptor de CCK-B y/o discriminan más selectivamente entre los receptores de CCK-B y CCK-A que los compuestos previamente descritos.

20 La presente invención proporciona un derivado de benzodiazepina de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



en el que :

- (a) R¹ es -CH₂CHOH(CH₂)ₐR⁴ o un grupo cetona -CH₂CO(CH₂)ₐR⁵ donde a es 0 ó 1 y R⁴ y R⁵ se seleccionan de grupos alquilo de hasta 8 átomos de carbono
- 25 (b) R² y R³ se seleccionan independientemente de fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos, seleccionándose los sustituyentes opcionales de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, amino, nitro, ácido carboxílico, carboxamido y ciano y grupos alquilo, alcoxilo, alquilamino y dialquilamino, donde el, o cada, grupo alquilo tiene hasta 8 átomos de carbono, y
- 30 (c) W y X se seleccionan independientemente de átomos de halógeno e hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₈ y alcoxilo C₁-C₈.

En el presente documento todos los grupos "alquilo", "cicloalquilo", "acilo" y "alcoxilo" son de hasta 8 átomos de carbono, y "halógeno" puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente, al menos uno de R² y R³ es fenilo no sustituido, monosustituido o disustituido o 2-, 3- ó 4-piridilo no sustituido, monosustituido o disustituido. Preferiblemente, uno (más preferiblemente cada uno) de W y X es un átomo de hidrógeno.

- 35 R⁴ es alquilo (por ejemplo C₄-C₇ lineal o ramificado). R⁵ es alquilo (por ejemplo C₁-C₃).

Ejemplos de grupos alquilo incluyen *terc*-butilo.

Ejemplos de sustituyentes en los residuos aromáticos (R², R³) se incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, etc.) y grupos hidroxilo, amino, nitro, ácido carboxílico y ciano; y grupos alquilo, alcoxilo, alquilamino y dialquilamino en los que el, o cada, componente alquilo es preferiblemente de hasta 6 (por ejemplo, hasta 3) átomos de carbono (metilo, etilo, etc.); para R² sustituido, se prefiere una meta-sustitución.

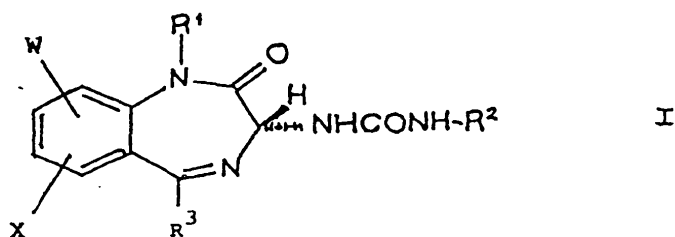
Más preferiblemente, R² es fenilo no sustituido; fenilo con un sustituyente meta seleccionado de F, Cl, Br, OH, OCH₃, NH₂, NMe₂, NO₂, Me, -(CH₂)ₑ-CO₂H, CN, NHMe, NMeEt, NEt₂, CH₂NMe₂, NHCHO y -(CH₂)ₑ-SO₃H, donde e es 0-2; ó 2-, 3- ó 4-piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de F, Cl, CH₃ y CO₂H.

Más preferiblemente, R³ es fenilo ó 2-, 3- ó 4-piridilo.

W y X son preferiblemente ambos H, pero, cuando cualquiera de ellos es alquilo o alcoxilo, tienen preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono.

Los compuestos de esta invención tienen todos al menos un centro estereogénico y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos.

- 5 Debe entenderse que estos isómeros, ya sea por separado o como mezclas, están incluidos dentro del alcance de esta invención. Además, los compuestos de esta invención pueden formar sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, o, en algunos casos, bases. Ejemplos de tales sales incluirían cloruros, sulfatos y acetatos, o sales de sodio y potasio. También debe entenderse que estas sales están incluidas dentro del alcance de esta invención. En los compuestos preferidos según la invención, la configuración absoluta en la posición 3 del anillo de benzodiazepina es R (tal como se muestra en IV).



Los compuestos según la invención actúan como antagonistas de los receptores de CCK-B y de gastrina. Pueden usarse como fármacos para el tratamiento de enfermedades inducidas por el fallo de una función fisiológica controlada por gastrina, tal como úlceras gástricas y duodenales, gastritis, esofagitis por reflujo, cánceres gástricos y de colon y síndrome de Zollinger-Ellison; puede no haber efectos secundarios que surjan de la interacción con el receptor de CCK-A. Pueden usarse como fármacos para el tratamiento de enfermedades inducidas por el fallo de una función fisiológica controlada por el receptor de CCK-B central (por ejemplo, para la reducción de la ansiedad o para la regulación del apetito).

Entre los compuestos preferidos según la invención están los enumerados a continuación y sus sales. Algunos de los compuestos se facilitan a modo de ejemplo más adelante tal como se indica frente a los compuestos individuales en cuestión.

1. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 2);
2. N-((3RS)-1-dietilmetilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 3);
23. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-cianofenil)urea (ejemplo 50)
38. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 26);
39. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 27);
40. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea (ejemplo 28);
41. N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 36);
42. N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea (ejemplo 37);
43. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 38);
44. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea (ejemplo 39);
46. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 41);

48. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metoxifenil)urea (ejemplo 43);
50. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-nitrofenil)urea (ejemplo 45);
- 5 51. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-formilaminofenil)urea (ejemplo 47);
52. N-((3R)-1-((2R)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 48);
- 10 53. N-((3R)-1-((2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea;
55. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 54);
56. N-((3RS)-1-isopropilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 55);
- 15 57. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea (ejemplo 56);
58. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea (ejemplo 57);
- 20 59. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilamino)fenil)urea (ejemplo 58);
60. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea (ejemplo 59);
61. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminometilfenil)urea (ejemplo 60);
- 25 62. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilamino)fenil)urea (ejemplo 61);
63. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminometilfenil)urea (ejemplo 62);
- 30 64. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea (ejemplo 63);
65. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 64);
66. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(4-metilfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 65);
- 35 67. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea (ejemplo 66);
68. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea;
69. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea;
- 40 70. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea;
71. N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea;
72. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea;
73. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea;
- 45 74. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 67);

75. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 68);

76. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 69);

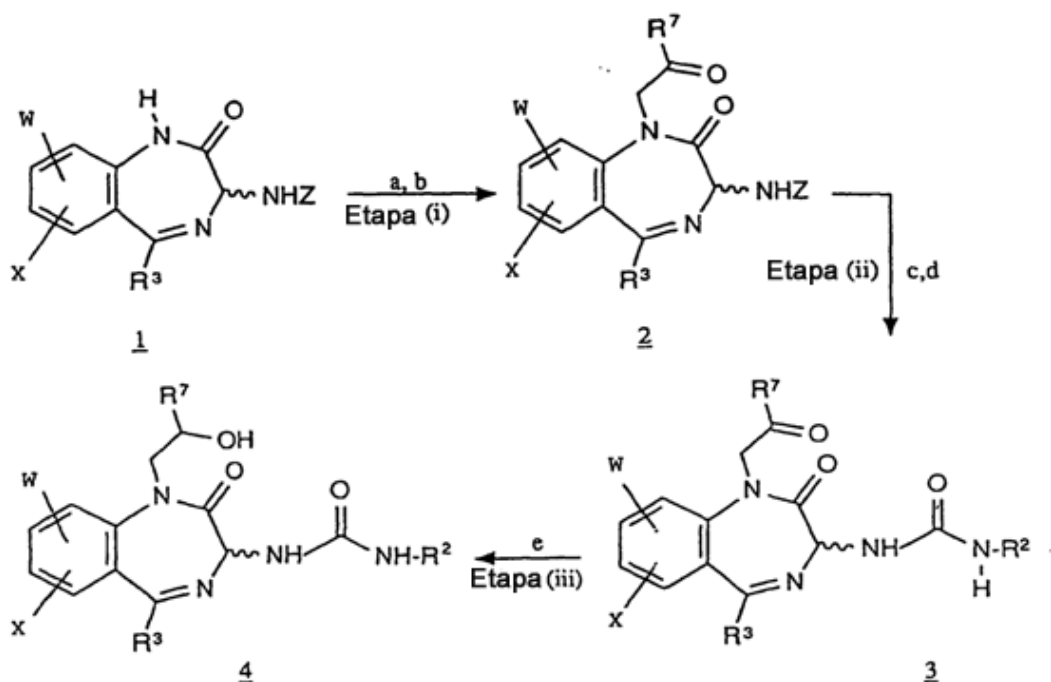
5 77. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-8-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 70);

78. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilaminofenil)urea;

79. N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea.

10 Los compuestos de la invención pueden prepararse según la ruta señalada en el esquema I a continuación.

Esquema 1



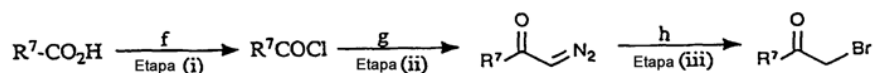
Reactivos: (a) NaH, DMF; (b) $R^7\text{COCH}_2\text{Br}$; (c) H_2 , Pd-C o HBr; (d) $R^2\text{NCO}$; (e) NaBH_4

(R^7 representa $R^4(\text{CH}_2)_a$ o $R^5(\text{CH}_2)_a$).

15 Cuando $R^3 = \text{Ph}$, el material de partida 1 es un compuesto conocido [M.G. Bock *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3232- 3239, 1987]. Para otros ejemplos de R^3 , tales como piridilo, el material de partida 1 puede prepararse de forma análoga a la descrita por Bock *et al.* Por razones de simplicidad, en los ejemplos específicos que siguen se hace referencia al compuesto 1 ($R^3 = \text{Ph}$) como la benzodiazepina de Bock.

20 En la etapa (i), el compuesto 1 se desprotona con una base fuerte (normalmente, hidruro de sodio) y luego se hace reaccionar con una bromometil cetona $R^7\text{COCH}_2\text{Br}$. En general, estas cetonas no están disponibles comercialmente, pero pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos o cloruros de ácidos carboxílicos disponibles comercialmente mediante la ruta señalada en el esquema 2.

Esquema 2



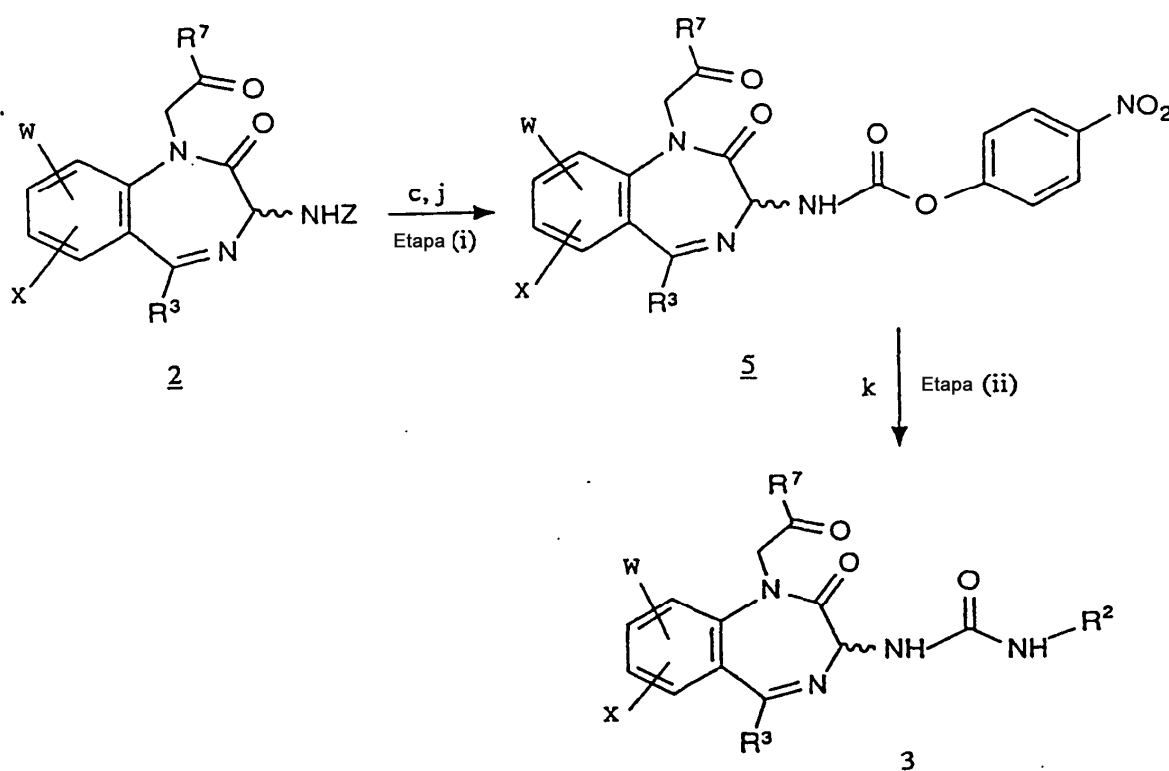
25 Reactivos: (f) SOCl_2 ; (g) CH_2N_2 ; (h) HBr.

Entonces se desprotegen las benzodiazepinas alquiladas 2 (esquema 1). El esquema 1 ilustra el caso en que el grupo amino está protegido con un grupo Z (Z = benciloxycarbonilo), que puede eliminarse mediante hidrogenólisis catalítica o hidrólisis ácida.

- 5 Cuando se usa un grupo protector distinto de Z, puede ser necesario cambiar la etapa de desprotección apropiadamente. La benzodiazepina desprotegida se trata entonces con un isocianato de arilo (R^2NCO). Cuando R^2 = 3-metilfenilo, por ejemplo, esto da lugar directamente a compuestos 3, que se enumeran más adelante (por ejemplo, compuestos 1-10, etc.). Cuando R^2 contiene un grupo funcional protegido (por ejemplo, un ácido carboxílico protegido como un éster), este grupo debe desenmascarse para obtener el compuesto enumerado.

- 10 La cetona 3 puede reducirse, por ejemplo, mediante borohidruro de sodio para obtener el correspondiente alcohol 4 (por ejemplo, compuestos 18-21, etc.). En algunos casos, es preferible preparar la urea mediante una ruta alternativa. Ésta se señala en el esquema 3.

Esquema 3



Reactivos: (j) $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCOC1}$; (k) $R^2\text{NH}_2$.

- 15 El derivado de benzodiazepina protegido 2 se protege como antes (esquema 1, etapa (ii)), pero se trata después con cloroformiato de p-nitrofenilo para obtener el carbamato de p-nitrofenilo 5. En la etapa (ii), éste reacciona con una amina $R^2\text{NH}_2$ para obtener la urea 3. Esta ruta es particularmente útil cuando el isocianato R^2NCO no está disponible comercialmente, pero sí lo está la amina $R^2\text{NH}_2$.

- 20 Estos métodos generales se describirán ahora adicionalmente con ejemplos específicos no limitativos. Se incluyen ejemplos de referencia, pero no son realizaciones de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

N-((3RS)-1-ciclobutilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuesto 3

1A

- 25 Bromometilciclobutilcetona (esquema 2, etapas (i)-(iii))

A una disolución helada de ácido ciclobutanocarboxílico (1,5 g, 15 mmol) en Et₂O (10 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,9 ml, 16 mmol), seguido de cloruro de tionilo (1,24 ml, 17 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C

durante 45 min., se vertió luego en una disolución helada de CH_2N_2 (preparada a partir de Diazald[®], 14,1 g, 66 mmol) en Et_2O y se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución saturada de HBr en Et_2O hasta que no hubo más desprendimiento de nitrógeno. Se lavó la disolución etérea resultante de bromometilcetona sucesivamente con KHCO_3 saturado, agua y salmuera, se filtró (separador de fases Whatman[®] 1 PS) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por destilación de matraz a matraz (100°C, 5 mm Hg), para obtener la cetona del título como un aceite móvil incoloro (1,13 g, 44%).

RMN (CDCl_3) δ 3,86 (2H, s), 3,57 (1H, quintete, $J=8,5$ Hz), 2,5-2,2 (6H, m), 2,2-1,8 (2H, m).

1B

(3RS)-3-benciloxycarbonilamino-1-ciclobutilcarbonil-metil-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona {esquema 1, etapa (i)}

A una disolución agitada de (3RS)-3-benciloxi-carbonilamino-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona [M.G. Bock *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3232-3239, 1987 (578 mg, a partir de 605 mg de monohidrato transformado en azeótropo con DMF x 3, 1,5 mmol) en DMF (5 ml), enfriada a -10°C bajo N_2 , se le añadió hidruro de sodio (63 mg de una dispersión al 80% en aceite, 2,1 mmol). Se agitó la mezcla a una temperatura de -10°C durante 30 min., momento en el cual se añadió una disolución de la bromometilcetona del ejemplo 1A (398 mg, 2,25 mmol) en DMF (2 ml). Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente con agitación durante 1 h y se vertió después en HCl ac. diluido (100 ml). Se extrajo la mezcla una vez con EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se filtró (separador de fases Whatman[®] 1 PS) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 60-80, 40:60 v/v), para obtener la benzodiazepina del título como un sólido vítreo (490 mg, 68%).

R_f (EtOAc:éter pet. 60-80, 50:50) 0,54.

RMN (CDCl_3) δ 7,8-7,2 (14H, m), 6,70 (1H, d, $J=8$ Hz), 5,47 (1H, d, $J=8$ Hz), 5,18 (2H, s), 4,69 (H, d, $J=7,5$ Hz), 4,60 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 3,36 (1H, quintete, $J=8$ Hz), 2,5-1,8 (6H, m).

1C

N-((3RS)-1-ciclobutilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea {esquema 1, etapa (ii)}

A una disolución desoxigenada de la benzodiazepina del ejemplo 1B (490 mg, 1,02 mmol) en ácido acético glacial (25 ml), se le añadió catalizador de paladio al 5% sobre carbono (aprox. 200 mg). Se burbujeó hidrógeno a través de la suspensión durante 4 h y se finalizó la reacción por desgasificación con nitrógeno. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo del catalizador con metanol. Se evaporaron los filtrados combinados a vacío y se eliminaron finalmente las trazas de disolvente por coevaporación con tolueno. Se recogió el residuo en CH_2Cl_2 (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió a esta disolución isocianato de m-tolilo (0,13 ml, 1,02 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 60-80, 40:60 v/v). Finalmente, se recogió el producto en ácido acético y se liofilizó para obtener la benzodiazepina del título como un polvo blanco (203 mg, 41%, >95% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:éter pet. 60-80, 35:65) 0,12.

RMN (CDCl_3) δ 7,82 (2H, d, $J=7$ Hz), 7,8-7,2 (11H, m), 7,09 (1H, d, $J=8$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=7$ Hz), 5,83 (1H, d, $J=8$ Hz), 4,78 (2H, s), 3,44 (1H, quintete, $J=8,5$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,4-1,9 (6H, m).

E.M. (FAB, + ion positivo) m/e 481,8 (M+H)

Ejemplo 2

N-((3RS)-1-*tert*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuesto 1

2A

tert-Butilbromometilcetona (Esquema 2, etapas (ii)-(iii))

A una disolución helada de CH_2N_2 (preparada a partir de Diazald[®], 10,4 g, 49 mmol) en Et_2O , se le añadió cloruro de pivaloilo (2 ml, 16 mmol). Se dejó calentar la disolución hasta la temperatura ambiente con agitación durante 3 h, momento en el cual se añadió una disolución saturada de HBr en EtOAc hasta que no se desprendió más nitrógeno. Se lavó la disolución con salmuera, se filtró (separador de fases Whatman[®] 1 PS) y se concentró a vacío, para obtener la cetona del título como un aceite móvil marrón claro (3,47 g, 82% puro por RMN, resto EtOAc, 99%).

RMN (CDCl_3) δ 4,15 (2H, s), 1,20 (9H, s).

2B(3RS)-3-Benciloxicarbonilamino-1-*terc*-butilcarbo-nilmetil-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 1, etapa (i))

- 5 Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1B usando la benzodiazepina de Bock (578 mg, 1,5 mmol), hidruro de sodio (63 mg de una dispersión en aceite al 80%, 2,1 mmol) y la bromometilcetona del ejemplo 2A (491 mg, 82% pura, 2,25 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 60-80, 50:50 v/v), para obtener la benzodiazepina del título como un sólido vítreo (700 mg, 97%).

R_f (EtOAc:éter pet. 60-80, 50:50) 0,56.

- 10 RMN (CDCl₃) δ 7,8-7,2 (14H, m), 6,74 (1H, d, J=8Hz), 5,53 (1H, d, J=8Hz), 5,23 (2H, s), 5,05 (1H, d, J = 18Hz), 4,77 (1H, d, J = 18Hz), 1,33 (9H, s).

2CN-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

- 15 Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1C utilizando la benzodiazepina del ejemplo 2B (700 mg, 1,45 mmol), paladio al 5% sobre carbono (aprox. 300 mg) e isocianato de m-tolilo (0,19 ml, 1,5 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 60-80, 40:60 v/v), se recogió en ácido acético y se liofilizó para obtener la benzodiazepina del título como un polvo blanco (233 mg, 33%, >97% pura mediante HPLC).

- 20 R_f (EtOAc:éter pet. 60-80, 40:60) 0,31.

RMN (CDCl₃) δ 7,72 (2H, d, J=8Hz), 7,7-7,0 (12H, m), 6,87 (1H, d, J=7Hz), 5,73 (1H, d, J=8Hz), 4,92 (1H, d, J = 18Hz), 4,82 (1H, d, J = 18Hz), 2,32 (3H, s), 1,26 (9H, s).

E.M.. (FAB, ion positivo) m/e 483,2 (M+H).

Ejemplo 3

- 25 N-((3RS)-1-dietilmetilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea. Compuesto 2

3ABromometildietilmetilcetona (Esquema 2, etapas (i)-(iii))

- 30 A ácido 2-etilbutírico (2,09 g, 18 mmol) a 0°C, se le añadió cloruro de tionilo (5,2 ml, 71,5 mmol) y se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 25 min. Se diluyó la mezcla con THF seco y se concentró luego a vacío a temperatura ambiente, transformando en azeótropo con más THF seco para eliminar las últimas trazas de SOCl₂. Se recogió el aceite residual en THF seco (10 ml), se vertió en una disolución helada de CH₂N₂ (preparada a partir de Diazald®, 9 g, 42 mmol) en Et₂O y se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. Se extinguió la reacción con AcOH
- 35 (x 5), se basificó (KHCO₃ al 5%) y se extrajo con EtOAc (x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego solución salina saturada, se filtraron (separador de fases Whatman® 1 PS) y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 40-60, 5:95 v/v), para obtener diazometildietilmetilcetona como un líquido amarillo claro (261 mg, 1,86 mmol). A una disolución de esta diazocetona en EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió una disolución saturada de HBr en EtOAc por porciones hasta que no se desprendió más nitrógeno. Se basificó la reacción (KHCO₃ al 5%) y se extrajo con EtOAc (x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y solución salina saturada, se filtraron (separador de fases Whatman® 1 PS) y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de eluyente de EtOAc:éter pet. 40-60, 4:96 a 10:90 v/v), para obtener la cetona del título como un aceite móvil marrón claro (268 mg, 7,7%).
- 40

- 45 RMN (CDCl₃) (para el rotámetro mayor 88,8%). δ 3,95 (2H, s), 1,56-1,46 (4H, m), 2,75-2,65 (1H, m), 0,91-0,85 (6H, m).

3B(3RS)-3-Benciloxicarbonilamino-1-dietilmetilcarbonilmetil-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 1, etapa (i))

Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1B usando la benzodiazepina de Bock (3,56 mg, 0,925 mmol), hidruro de sodio (39 mg de una dispersión al 80% en aceite, 1,3 mmol) y la bromometilcetona del ejemplo 3A (268 mg, 1,4 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 40-60, 25:85 v/v), para obtener la benzodiazepina del título como un aceite incoloro (351 mg).

5 R_f (EtOAc:éter pet. 40-60, 40:60) 0,35.

RMN (CDCl₃) δ 7,64-7,13 (14H, m), 6,67 (1H, d, J=8,25Hz), 5,43 (1H, d, J=8,25Hz), 5,27 (2H, s), 5,15 (1H, d, J = 18Hz), 4,78 (1H, d, J = 18Hz), 2,45-2,35 (1H, m), 1,76-1,42 (4H, m), 0,90-0,85 (6H, m).

3C

10 N-((3RS)-1-dietilmetilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1C utilizando la benzodiazepina del ejemplo 3B (351 mg, 0,68 mmol), paladio al 5% sobre carbono (350 mg) e isocianato de m-tolilo (87 µl, 0,71 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 40-60, 35:65 v/v), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (229 mg, 68%, >99% puro mediante HPLC).

15 R_f (EtOAc:éter pet. 40-60, 40:60) 0,24.

RMN (CDCl₃) δ 7,66-6,80 (15H, m), 5,66 (1H, d, J=8Hz), 4,73 (1H, d, J = 18Hz), 4,64 (1H, d, J = 18Hz), 2,49-2,31 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,71-1,39 (4H, m), 0,86-0,81 (6H, m).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 497,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 4

20 N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea. Compuesto 4

4A

Bromometilciclopentilcetona (Esquema 2, etapas (i)-(iii))

25 Se preparó siguiendo el método del ejemplo 3A. Se preparó la diazocetona intermedia a partir de ácido ciclopentanocarboxílico (2,05 g, 18 mmol), cloruro de tionilo (5,2 ml, 72 mmol) y CH₂N₂ (generado a partir de Diazald[®], 9 g, 42 mmol) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 40-60, 15:85 v/v). Se trató a continuación la diazocetona con una disolución saturada de HBr en EtOAc. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de eluyente EtOAc:éter pet. 40-60 4:96 a 10:90 v/v) dio la cetona del título como un aceite móvil marrón claro (1,29 g, 37%).

30 RMN (CDCl₃) δ 3,99 (2H, s), 3,18 (1H, c, J=8Hz), 1,93-1,56 (8H, m).

4B

(3RS)-3-Benciloxicarbonilamino-1-ciclopentilcarbonil-metil-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 1, etapa (i))

35 Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1B, utilizando la benzodiazepina de Bock (578 mg, 1,5 mmol), hidruro de sodio (63 mg de una dispersión al 80% en aceite, 2,1 mmol) y la bromometilcetona del ejemplo 4A (431 mg, 2,25 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 40-60, 30:70 v/v), para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (682 mg, 88,5%).

R_f (EtOAc:éter pet. 40-60, 40:60) 0,25.

40 RMN (CDCl₃) δ 7,64-7,17 (14H, m), 6,60 (1H, d, J=8,25Hz), 5,42 (1H, d, J=8,25Hz), 5,14 (2H, s), 4,78 (1H, d, J = 17,8Hz), 4,63 (1H, d, J = 17,8Hz), 2,92 (1H, c, J=8Hz), 1,85-1,55 (8H, m).

4C

N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (Esquema 2, etapa (ii))

45 Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo 2B (680 mg, 1,32 mmol), paladio al 5% sobre carbono (600 mg) e isocianato de m-tolilo (169 µl, 1,39 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 40-60, 35:65 v/v), para obtener el compuesto del título (463 mg, 71%).

Se recrystalizó el compuesto del título a partir de metanol caliente para obtener 161,8 mg de un sólido cristalino (>99% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:éter pet. 40-60, 40:60) 0,16.

5 RMN (CDCl₃) δ 7,66-6,80 (15H, m), 5,65 (1H, d, J=8Hz), 4,74 (1H, d, J = 18Hz), 4,67 (1H, d, J = 18Hz), 2,95-2,83 (1H, m), 2,28 (3H, s), 1,90-1,53 (6H, m).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 495,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 14

N-((3RS)-1-cicloheptilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea Compuesto 8

10 14A

(3RS)-3-benciloxycarbonilamino-1-ciclonentilcarbonil-metil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 1, etapa (i))

15 A una disolución agitada de (3RS)-3-benciloxycarbonilamino-2,3-dihidro-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (R.M. Freidinger *et al.*, patente europea n.º 0.434.364 A2) (388 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml), enfriada a -10°C bajo N₂, se le añadió hidruro de sodio (42 mg de una dispersión al 80% en aceite, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla a -10°C durante 30 min., momento en el cual se añadió una disolución de la bromometilcetona del ejemplo de referencia 4A (250 mg, 1,4 mmol). Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente durante 1 h con agitación y se vertió después en HCl acuoso diluido (100 ml). Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se filtraron (separador de fases Whatman® 1 PS) y se concentraron a vacío.

20 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc/éter pet. 40-60, 90:10 v/v), para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (426 mg, 86%).

R_f (EtOAc) 0,35.

25 RMN (CDCl₃) δ 8,62 (1H, d, J=8Hz), 8,17 (1H, d, J=8Hz), 7,78 (1H, t, J=8Hz), 7,50 (1H, t, J=8Hz), 7,4-7,15 (9H, m), 6,76 (1H, d, J=8,5Hz), 5,51 (1H, d, J=8,5Hz), 5,16 (2H, m), 4,80 (1H, d, J = 17,5Hz), 4,42 (1H, d, J = 17,5Hz), 2,92 (1H, m), 1,9-1,5 (8H, m).

14B

N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

30 Se trató la benzodiazepina intermedia del ejemplo de referencia 14A (426 mg, 0,86 mmol) con HBr al 40% en ácido acético (6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se transformó en azeótropo la mezcla dos veces con tolueno y se repartió el residuo entre EtOAc y NaOH 1 M. Se filtró la fase orgánica (separador de fases Whatman® 1 PS), se evaporó, se recogió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con isocianato de m-tolilo (130 µl, 0,95 mmol) a temperatura ambiente con agitación durante 2 h. Se evaporó la mezcla y se cromatografió (eluyente EtOAc/éter pet. 40-60, 70:30 v/v) para obtener un sólido amarillo, que recrystalizó con acetonitrilo para dar el producto incoloro (73 mg, 17%).

35

R_f (EtOAc/hexano, 60:40 v/v) 0,38.

RMN (CDCl₃) δ 8,6 (1H, d, J=6Hz), 7,95 (1H, d, J=6Hz), 7,6-7,0 (10H, m), 6,80 (1H, d, J=8,5Hz), 5,78 (1H, d, J=8,5Hz), 5,10 (1H, d, J = 14Hz), 5,00 (1H, d, J = 14Hz), 2,82 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,90-1,50 (8H, m).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 496,3 (M+H).

40 Ejemplo de referencia 16

N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea Compuesto 11

16A

45 (3RS)-3-p-Nitrobenciloxycarbonilamino-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 3, etapa (i))

Se hidrogenó la benzodiazepina del ejemplo de referencia 4B (2,04 g, 4,13 mmol) sobre catalizador de paladio al 5% sobre carbono (1,2 g) según se describe en el ejemplo de referencia 1C. Se recogió la amina en THF seco (15 ml) y trietilamina (0,626 ml, 4,5 mmol) y se enfrió la disolución a 0°C. Se trató la mezcla agitada con clorofornio de p-nitrofenilo (0,91 g, 4,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó después y se sometió a

cromatografía ultrarrápida (eluyente EtOAc/hexano, 40:60 v/v), para obtener el producto del título como un sólido amarillo (675 mg, 32%).

R_f (EtOAc/hexano, 60:40 v/v) 0,52.

5 RMN (CDCl₃) δ 8,2 (2H, d, J=8Hz), 7,6-7,0 (12H, m), 5,42 (1H, d, J=8,5Hz), 4,82 (1H, d, J = 16,5Hz), 4,62 (1H, d, J = 16,5Hz), 2,97 (1H, m), 1,9-1,4 (8H, m).

16B

N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)-urea (Esquema 3, etapa (ii))

10 A una disolución agitada de la benzodiazepina del ejemplo de referencia 16A (175 mg, 0,333 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron ácido m-aminobenzoico (72 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (125 µl). Se agitó la mezcla a 45°C durante 18 h, se enfrió y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con HCl 0,3 M y salmuera, se filtró luego (separador de fases Whatman® 1 PS) y se evaporó. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (eluyente EtOAc/hexano/ácido acético, 60:40:2 v/v/v), para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (132 mg, 76%).

15 R_f (EtOAc/hexano/ácido acético, 60:40:2 v/v/v) 0,25.

RMN (CDCl₃) δ 8,41 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=7,5Hz), 8,16 (1H, d, J=7,5Hz), 7,82 (1H, s), 7,7-7,2 (12H, m), 5,65 (1H, d, J=8,5Hz), 5,81 (1H, d, J = 15Hz), 4,66 (1H, d, J = 15Hz), 2,95 (1H, m), 1,95-1,5 (8H, m).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 419 (M+Na – H₂NC₆H₄CO₂H).

Ejemplo de referencia 17

20 N-(3R)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea. Compuesto 12

25 Se hidrogenó la benzodiazepina del ejemplo de referencia 4B (1,13 g, 2,3 mmol) como se describe en el ejemplo de referencia 4C y se cromatografió la amina (eluyente CHCl₃/MeOH/AcOH, 25:2:1), para obtener un aceite amarillo. Se recogió éste en acetonitrilo y se añadió ácido (S)-mandélico (335 mg, 2,20 mmol) a la disolución agitada, seguido 30 min. después de 3,5-diclorosalicilaldehído (10 mg). Después de agitar durante la noche, se recogió el precipitado resultante por filtración por succión y se lavó con acetonitrilo frío, para obtener un sólido blanco (680 mg, 59%).

30 Se repartió el sólido (460 mg, 0,897 mmol) entre CHCl₃ y NaOH 0,5 M. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se filtró (separador de fases Whatman® 1 PS) y se evaporó. Se recogió el residuo en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con isocianato de m-tolilo (110 µl, 0,852 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla y se cromatografió (eluyente EtOAc/hexano, 40:60 v/v), para obtener un sólido incoloro (320 mg, 76%).

R_f (EtOAc/hexano, 40:60 v/v) 0,16.

[α]_D = +100,4° (CHCl₃, C = 0,96).

RMN y E.M. idénticos al Ejemplo 4C.

Ejemplo 26

35 N-((3R)-1-terc-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea. Compuesto 38

40 Se hidrogenó la benzodiazepina del ejemplo 2B y se obtuvo la amina resultante en su sal (S)-mandelato (R)-isomérica como se describe en el ejemplo de referencia 17. Se repartió una porción de la sal (150 mg, 0,299 mmol) entre CHCl₃ y NaOH 0,25 M. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se filtró (papel Whatman® 1 PS) y se evaporó. Se recogió el residuo en CH₂Cl₂ y se añadió isocianato de m-tolilo (42 µl, 0,33 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó después y se cromatografió (eluyente EtOAc/hexano, 40/60 v/v), para obtener un sólido blanco que fue liofilizado con acetonitrilo/agua (125 mg, 87%).

Datos idénticos a los del ejemplo 2C.

Ejemplo 27

45 N-((3RS)-1-terc-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)1-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea. Compuesto 39

27A

(3RS)-3-benciloxicarbonilamino-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 1, etapa (ii))

- 5 Se alquiló (3RS)-3-benciloxicarbonilamino-2,3-dihidro-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (R.M. Freidinger *et al.* patente europea n.º 0 434 364 A2) (2,02 g, 5 mmol) con 1-bromopinacolona (1,08 g, 6 mmol) tal como se describe en el ejemplo de referencia 14A, para obtener un sólido blanco tras la cromatografía (eluyente EtOAc/hexano, 80:20 v/v) (2,16 g, 86%).

27B

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea
(Esquema 1, etapa (ii))

- 10 Se recogió una porción de la benzodiazepina del ejemplo 27A (502 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a -70°C y se trató gota a gota con BBr₃ (6,5 ml, disolución 1,0 M en CH₂Cl₂) y se agitó la mezcla durante 3 h, tiempo durante el cual se expiró el baño frío. Se extinguió la mezcla con agua, entonces se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se filtró (papel Whatman® 1 PS) y se evaporó. Se recogió el residuo en CH₂Cl₂ (3 ml) y se trató con isocianato de m-tolilo (135 µl, 1,05 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla y se cromatografió (EtOAc/hexano 75:25 v/v) y se recristalizó el sólido blanco resultante en acetonitrilo (180 mg, 38%).

R_f (EtOAc/hexano, 60:40 v/v) 0,28.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,78 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,27 (d, 1H, J = 7 Hz); 7,95 (m, 1H); 7,65-6,9 (m, 11H); 5,83 (d, 1H, J = 8 Hz); 5,10 (d, 1H, J = 16 Hz); 4,70 (d, 1H, J 16 Hz); 2,42 (s, 3H); 1,40 (s, 9H).

E.M. (FAB) (M+H)⁺ 484,4

20 Ejemplo 28

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea
Compuesto 40

- 25 Se hidrogenó la benzodiazepina del ejemplo 2B tal como se describe en el ejemplo de referencia 1C y se recogió la amina resultante (600 mg, 1,72 mmol en THF seco (8 ml) y Et₃N (260 µl, 1,9 mmol). Se añadió una disolución de clorofornato de p-nitrofenilo (0,38 g, 1,9 mmol) en THF (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó y se cromatografió (eluyente EtOAc/hexano, 40:60, v/v) para obtener un sólido blanco (670 mg). Se recogió este sólido en DMF (10 ml) y se trató con ácido m-amino benzoico (245 mg, 1,75 mmol) a 45°C durante 18 h. Se evaporó la mezcla y se cromatografió (eluyente EtOAc/hexano/ácido acético, 60:40:2, v/v/v) y se recristalizó el producto en acetonitrilo para obtener el compuesto del título (328 mg, 38%).

- 30 ¹H-RMN CDCl₃) δ 7,8 - 7,0 (14H, m); 6,80 (1H, d, J = 7 Hz); 5,6 (1H, d, J = 8 Hz); 4,9 (1H, d, J = 18 Hz); 4,8 (1H, d, J = 18 Hz); 1,40 (9H, s).

E.M. (FAB) (M+H)⁺ = 513,4

Ejemplo de referencia 29

- 35 N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(6-metil-2-piridil)-urea
Compuesto 27

Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo de referencia 1C (165 mg, 0,33 mmol), paladio al 5% sobre carbono (80 mg) y el isocianato preparado a continuación.

- 40 A una disolución agitada de 2-amino-6-picolina (108 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -20°C, se le añadió trifosgeno (110 mg, 0,37 mmol) y piridina (79 mg, 1 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min., mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Se añadió piridina (79 mg, 1 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 30 min. Se enfrió la disolución resultante de isocianato hasta 0°C y se usó directamente.

Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:éter pet. 40-60, 80-20 v/v), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 28%, 96% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:éter pet. 40-60, 20:80) 0,20.

- 45 RMN (CDCl₃) δ 10,8 (1H, s amplio), 7,70-6,80 (13H, m), 5,70 (1H, d, J=8Hz), 4,82 (1H, d, J = 17Hz), 4,75 (1H, d, J = 17Hz), 2,95 (1H, quintete, J=7Hz), 2,60 (3H, s), 1,95-1,75 (4H, m), 1,70-1,45 (4H, m).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 496,0 (M+H).

Ejemplo de referencia 30

N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-piridil)urea. Compuesto 26

- 5 Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo de referencia 4B (270 mg, 0,55 mmol), paladio al 5% sobre carbono (100 mg) y el isocianato preparado a continuación:

10 A una disolución agitada de ácido nicotínico (172 mg, 1,4 mmol) y diisopropiletilamina (250 µl, 1,4 mmol) en THF (15 ml) a 0°C, se le añadió cloroformiato de isobutilo (182 µl, 1,4 mol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min., se añadió luego una disolución de azida sódica (97 mg, 1,5 mmol) en H₂O (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a vacío y se recogió el residuo en EtOAc frío, se lavó con KHCO₃ saturado frío y salmuera fría, se filtró (separador de fases Whatman® 1 PS) y se concentró a vacío. Se calentó el residuo en THF (5 ml) a 60°C durante 5 min., para obtener el isocianato, y se usó directamente.

15 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃:MeOH:AcOH, 100:2:1 v/v/v), para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino (34 mg, 13%, >99% puro mediante HPLC).

R_f (CHCl₃:MeOH:AcOH, 100:2:1) 0,10. RMN (CDCl₃) δ 8,70-7,20 (16H, m), 5,50 (1H, d, J=8Hz), 4,75 (1H, d, J = 18Hz), 4,67 (1H, d, J = 18Hz), 3,70 (1H, m), 1,90-1,20 (8H, m).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 482,0 (M+H).

Ejemplo de referencia 31

- 20 N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboximetilfenil)urea. Compuesto 24

31A3-Aminofenilacetato de metilo

- 25 A una disolución de ácido 3-aminofenilacético (3,02 g, 20 mmol) y metanol (60 ml), se le añadió cloruro de acetilo (2 ml, 28 mmol). Se calentó la reacción a reflujo durante seis horas. Después de dejar que la reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a vacío. Se recogió el producto resultante en CHCl₃ y se lavó con KHCO₃ saturado y salmuera, se filtró (separador de fases Whatman® 1 PS) y se concentró a vacío, para obtener el acetato del título como un aceite móvil de color marrón (3,0 g, 91%).

RMN (CDCl₃) δ 7,35-6,90 (4H, m), 4,75 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,65 (2H, s).

- 30 31B

N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metoxycarbonilmetilfenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

- 35 Se preparó siguiendo el método del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo de referencia 4B (165 mg, 0,33 mmol), paladio al 5% sobre carbono (80 mg) y el isocianato preparado a partir de la amina del ejemplo de referencia 31A siguiendo el método del ejemplo 29.

Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc: fr. hexanos, 60:40 v/v), para obtener el éster metílico como un sólido blanco (180 mg, 97%).

R_f (EtOAc: fr. hexano, 60:40) 0,23.

31C

- 40 N-((3RS)-1-ciclopentilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboximetilfenil)urea

- 45 A una disolución de la benzodiazepina del ejemplo de referencia 31B (180 mg, 0,32 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió una disolución de LiOH.H₂O (27 mg, 0,64 mmol) en H₂O (6 ml). Se agitó la mezcla durante 18 horas y se añadió luego HCl ac. diluido (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc dos veces y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se filtraron (separador de fases Whatman® 1 PS) y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:fr. hexano:AcOH, 70:30:2 v/v/v), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (105 mg, 61%, >98% mediante HPLC).

R_f (EtOAc:fr. hexano:AcOH:70:30:2) 0,20.

RMN (CDCl₃) δ 8,00 (1H, s), 7,65-6,90 (15H, m), 5,65 (1H, d, J=8Hz), 4,71 (2H, s), 3,50 (2H, s), 1,95-1,50 (9H, m).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 539,1 (M+H).

Ejemplo 36

N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuesto 41

5 36A

1-Bromo-3,3-dimetilpentan-2-ona (Esquema 2, etapas (i) (iii))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 3A. Se preparó la diazoacetona intermedia a partir de ácido 2,2-dimetilbutírico (5,8 g, 50 mmol), cloruro de tionilo (14,6 ml, 200 mmol) y CH₂N₂ (generado de Diazald® 21,5 g, 100 mmol) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc: hexano fr 20:80 v/v). Se trató a continuación la diazoacetona con una disolución saturada de HBr en EtOAc. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:fr. hexano fr 15:85 v/v) dio la acetona del título como un aceite marrón claro (1,50 g, 16%).

RMN (CDCl₃) δ 4,25 (2H, s); 1,70 (1H, q, J = 8 Hz); 1,30 (6H, s); 0,97 (3H, t, J = 8 Hz).

36B

15 N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-3-benciloxi-carbonilamino-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
(Esquema 1, etapa (i))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1B, usando la benzodiazepina de Bock (500 mg, 1,25 mmol), hidruro de sodio (54 mg de una dispersión al 80% en aceite, 1,75 mmol) y la bromometilacetona del ejemplo 36A (300 mg, 1,5 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc: hexano fr 35:65 v/v) para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (565 mg, 91%).

R_f (EtOAc: hexano fr 40:60) 0,20

RMN (CDCl₃) δ 7,90 - 7,30 (14H, m); 6,90 (1H, d, J = 8 Hz); 5,80 (1H, d, J = 8 Hz); 5,40 (2H, s); 5,10 (1H, d, J = 18 Hz); 4,75 (1H, d, J = 18 Hz); 1,90 (2H, m); 1,40 (6H, s); 1,00 (3H, t, J = 8 Hz).

25 36C

N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3il)-N'-(3-metilfenil)urea. (Esquema 1, etapa (ii))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1C usando la benzodiazepina del ejemplo 36B (240 mg, 0,46 mmol), paladio al 5% sobre carbono (250 mg) e isocianato de m-tolilo (76 µl, 0,6 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc: hexano fr 40:60 v/v) para obtener el compuesto del título que se cristalizó en acetonitrilo para obtener un sólido blanco (98 mg, 43%, >99% mediante HPLC).

R_f (EtOAc: hexano fr 40:60) 0,20.

35 RMN (CDCl₃) δ 7,50 - 6,80 (15H, m); 5,65 (1H, d, J = 8 Hz); 4,70 (1H, d, J = 18 Hz); 4,65 (1H, d, J = 18 Hz); 2,20 (3H, s); 1,50 (2H, q, J = 8 Hz); 1,00 (6H, s); 0,70 (3H, t, J = 8 Hz).

E.M. (FAB ion positivo) m/e 497,2 (M+H).

Ejemplo 37

N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3il)-N'-(3-carboxifenil)urea.
Compuesto 42

40 37A

(3RS)-3-p-nitrobenciloxicarbonilamino-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
(Esquema, etapa(i))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 16A usando la benzodiazepina del ejemplo 36B (325 mg, 0,68 mmol), paladio al 5% sobre carbono (250 mg) y cloroformiato de p-nitrofenilo (150 mg, 0,75 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc: hexano fr 35:65 v/v) para obtener el producto como un sólido amarillo (135 mg, 38%).

R_f (EtOAc: hexano fr 40:60) 0,28.

RMN (CDCl₃) δ 8,10 (2H, d, J = 8 Hz); 7,50 - 7,00 (12H, m); 5,40 (1H, d, J = 8 Hz); 4,85 (1H, d, J = 17 Hz); 4,60 (1H, d, J = 17 Hz); 1,55 (2H, q, J = 8 Hz); 1,10 (6H, s); 0,75 (3H, t, J = 8 Hz).

37B

5 N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(carboxifenil)urea (Esquema 3, etapa (iii))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 16B usando la benzodiazepina del ejemplo 37A, (135 mg, 0,26 mmol) y ácido m-aminobenzoico (54 mg, 0,39 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc: hexano fr: AcOH 60:40:2) para obtener el compuesto del título que se cristalizó en acetonitrilo para obtener un sólido incoloro (30 mg, 22%, > 97% puro mediante HPLC).

10 R_f (EtOAc: hexano fr: AcOH 60:40:2) 0,20.

RMN (CDCl₃) δ 8,10 - 6,80 (16H, m); 5,50 (1H, d, J = 8 Hz); 4,80 (1H, d, J = 18 Hz); 4,65 (1H, d, J = 18 Hz); 1,40 (2H, q, J = 8 Hz); 1,00 (6H, s); 0,70 (3H, t, J = 8 Hz).

E.M. (FAB ion positivo) m/e 527,1 (M+H).

Ejemplo 38

15 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea. Compuesto 43

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 27B usando la benzodiazepina del ejemplo 27A (185 mg, 0,38 mmol), BBr₃ (2,5 ml, disol. 1,0 M en CH₂Cl₂), y se preparó el isocianato tal como sigue:

20 A una disolución de ácido 3-dimetilaminobenzoico (165 mg, 1 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió difenilfosforilazida (275 mg, 1 mmol) y Et₃N (101 mg, 1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, luego se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió la disolución de la amina libre anterior en tolueno (5 ml) a la mezcla enfriada y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se evaporó, se recogió en EtOAc, se lavó con KHCO₃ al 5%, H₂O y salmuera, se filtró (separador de fases Whatman® 1 PS) y se evaporó, y se cromatografió (eluyente EtOAc) para obtener un sólido incoloro (38 mg, 20%, 91% puro mediante HPLC).

25 R_f (EtOAc) 0,15.

RMN (CDCl₃) δ 8,78 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,27 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,95 (m, 1H); 7,65 - 6,6 (m, 11H); 5,83 (d, 1H, J = 8 Hz); 5,05 (d, 1H, J = 16 Hz); 4,60 (d, 1H, J = 16 Hz); 3,00 (s, 6H); 1,40 (s, 9H).

E.M. (FAB) (M+H)⁺

Ejemplo 39

30 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea. Compuesto 44

39A

Isoftalato de mono-metilo

35 Se recogió isoftalato de dimetilo (2,28 g, 11,7 mmol) en dioxano (25 ml) y se trató con una disolución de LiOH.H₂O (510 mg, 12,1 mmol) en agua (15 ml) tal como se describe en el ejemplo de referencia 31B. Se purificó el producto mediante cromatografía (eluyente EtOAc: hexano fr: AcOH 50:50:2 v/v/v) para obtener el compuesto del título (1,1 g, 48%).

RMN (CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H); 8,10 (2H, m); 7,45 (1H, m); 3,80 (3H, s).

39B

40 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metoxicarbonilfenil)urea. (Esquema 1, etapa (iii))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 27B usando la benzodiazepina del ejemplo 27A (185 mg, 0,38 mmol), BBr₃ (2,5 ml, disol. 1,0 M en CH₂Cl₂) y se preparó el isocianato usando el ácido del ejemplo 39A (250 mg, 1,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía (eluyente EtOAc) para obtener el compuesto del título (110 mg, 56%).

45 RMN (CDCl₃) δ 8,30 (1H, d, J = 2 Hz); 7,95 - 7,00 (13H, m); 5,60 (1H, d, J = 8 Hz); 4,80 (1H, d, J = 16 Hz); 4,50 (1H, d, J = 16 Hz); 3,70 (3H, s); 1,20 (9H, S).

39C

((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 31B, usando la benzodiazepina del ejemplo 39B (110 mg, 0,21 mmol) y LiOH.H₂O (17 mg, 0,42 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente CHCl₃: MeOH: AcOH 75:2:1 v/v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para obtener el producto como un sólido blanco (20 mg, 19%, >98% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:AcOH 100:2) 0,12.

RMN (CDCl₃) δ 8,50 (1H, d, J = 2 Hz); 8,10 - 7,35

E.M. (13H, m); 5,65 (1H, s); 5,15 (1H, d, J = 18 Hz); 4,90 (1H, d, J = 18 Hz); 1,35 (9H, s).

(FAB) (M+H)⁺

Ejemplo 41N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetil-aminofenil)urea.
Compuesto 46

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo 2B (380 mg, 0,8 mmol), paladio al 5% sobre carbono (300 mg) y se preparó el isocianato (3 mmol) como en el ejemplo 38.

Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 55:45 v/v) y se cristalizó en acetonitrilo para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (127 mg, 31%, >99% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:hexano fr 60:40) 0,23.

RMN (CDCl₃) δ 7,60 - 6,9 (15H, m); 5,60 (1H, d, J = 8 Hz); 4,78 (1H, d, J = 18 Hz); 4,68 (1H, d, J = 18 Hz); 2,80 (6H, s); 1,20 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 512,5 (M+H).

Ejemplo 43N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metoxifenil)urea.
Compuesto 48

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo 2B (385 mg, 0,8 mmol), paladio al 5% sobre carbono (300 mg) e isocianato de 3-metoxifenilo (136 µl, 1,04 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc: hexano fr 45:55 v/v) y se cristalizó en acetonitrilo para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (249 mg, 63%, >99% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc: hexano fr 50:50) 0,23.

RMN (CDCl₃) δ 7,60 - 6,50 (15H, m); 5,85 (1H, d, J = 8 Hz); 4,92 (1H, d, J = 18 Hz); 4,82 (1H, d, J = 18 Hz); 3,90 (3H, s); 1,30 (9H, s).

E.M (FAB, ion positivo) m/e

Ejemplo 45N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-nitrofenil)urea.
Compuesto 50

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo 2B (385 mg, 0,8 mmol), paladio al 5% sobre carbono (300 mg) e isocianato de 3-nitrofenilo (171 mg, 1,04 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc: hexano Fr 45:55 v/v) y se cristalizó en acetonitrilo para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (283 mg, 69% >99% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc: hexano fr 50:50) 0,24.

RMN (CDCl₃) δ 8,10 - 6,90 (15H, m); 5,65 (1H, d, J = 8 Hz); 4,85 (2H, s); 1,25 (9H, S).

E.M.

Ejemplo 47

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-formilaminofenil)urea.
Compuesto 51

47A5 Ácido 3-formilaminobenzoico

Se añadió anhídrido acético (50 ml) al ácido fórmico al 98% (85 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min., entonces se añadió ácido 3-aminobenzoico (10 g, 73 mmol) y se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (850 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado blanco resultante (10,66 g, 88%).

10 RMN (CDCl₃) δ 8,90 - 7,50 (7H, m).

47B

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-1,2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-formilaminofenil)urea
 (Esquema 1 etapa (ii))

15 Se hidrogenó la benzodiazepina del ejemplo 2B tal como se describe en el ejemplo de referencia 1C y se trató la amina resultante (250 mg, 0,71 mmol) en tolueno (2 ml) con el isocianato preparado usando el ácido del ejemplo 47A (410 mg, 2,5 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía dos veces (eluyente EtOAc y CHCl₃:MeOH:AcOH 80:20:1 v/v/v) y se cristalizó en acetonitrilo para obtener un sólido incoloro (75 mg, 21%, >97% puro mediante HPLC).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,90 - 8,10 (3H, m); 7,75 - 7,10 (14H, m); 6,70 (1/2H, d, J = 18Hz); 5,75 (1H, m); 4,90 (1H, m); 1,30 (9H, 3s).

E.M. [M+H]⁺ = 512,2.

Ejemplo 48

N-((3R)-1-((2R)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuesto 52

25 Se recogió la benzodiazepin-urea del ejemplo 26 (180 mg, 0,373 mmol) en una mezcla de metanol y diclorometano (5 ml, 1/1, v/v) y se añadió CeCl₃·7H₂O (155 mg, 0,416 mmol) y se agitó la mezcla para disolver todos los sólidos y entonces se enfrió hasta -78°C. Se añadió borohidruro de sodio (20 mg, 0,529 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 10 min. luego a -10°C durante 1h, calentando hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre CHCl₃ y salmuera y se secó la fase orgánica y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 40:60 v/v) para obtener un sólido incoloro (105 mg, 58%, >98% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc: 60- 80 éter pet. 40:60) 0,31

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,8 - 6,9 (15H, m), 5,6 (1H, d, J = 8Hz); 4,35 (1H, m); 3,6 (2H, m); 2,2 (3H, s); 0,85 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e = 485,3 [M+H]

35 **Ejemplo 50**

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-cianofenil)urea.
Compuesto 23

40 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo 2B (290 mg, 0,6 mmol), paladio al 5% sobre carbono (150 mg) y se preparó el isocianato a partir de ácido 3-cianobenzoico (295 mg, 2 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 30. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃:AcOH, 100:2 v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O (36 mg, 12%, >96% puro mediante HPLC).

RMN (CDCl₃) δ 8,20 - 8,05 (4H, m); 7,70 - 7,10 (11H, m); 5,50 (1H, d, J = 8Hz); 4,90 (1H, d, J = 17Hz); 4,70 (1H, d, J = 17Hz); 1,15 (9H, s).

45 E.M. (FAB): [M+H]⁺ = 494,2

Ejemplo 54

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuesto 55

54A

- 5 (3RS)-3-benciloxycarbonilamino-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
(Esquema 1, etapa (i))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1B, usando (3RS)-3-benciloxi-carbonilamino-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (241 mg, 0,51 mmol, preparado de manera análoga a la benzodiazepina de Bock), hidruro de sodio, (22 mg de una dispersión al 80% en aceite, 0,72 mmol), y 1-bromopinacolona (179 mg, 1 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 30:70 v/v) para obtener el compuesto del título (145 mg, 52%).

RMN (CDCl₃) δ 7,80 - 7,30 (12H, m); 6,80 (1H, d, J = 8 Hz); 5,60 (1H, d, J = 8 Hz); 5,30 (2H, s); 5,25 (1H, d, J = 17 Hz); 4,60 (1H, d, J = 17 Hz); 1,35 (9H, s).

54B

- 15 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea
(Esquema 1, etapa (ii))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1C usando la benzodiazepina del ejemplo 54A (145 mg, 0,26 mmol), paladio al 5% sobre carbono (120 mg) e isocianato de m-tolilo (40 µl, 0,32 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía (eluyente EtOAc:hexano fr 40:60 v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para obtener el producto como un sólido blanco (45 mg, 31%).

RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 6,95 (14H, m); 5,80 (1H, d, J = 8 Hz); 5,30 (1H, d, J = 17 Hz); 4,60 (1H, d, J = 17 Hz); 2,40 (3H, s), 1,30 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 517,2 [M+H⁺]

Nota: El sustituyente 7-cloro se pierde durante la hidrogenólisis.

25 **Ejemplo 55**

N-((3RS)-1-isopropilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuestos 56

55A1-Bromo-3-metilbutan-2-ona (Esquema 2, etapas (i)-(iii))

30 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 3A. Se preparó la diazoacetona intermedia a partir de 8,82 g de ácido isobutírico (100 mmol), cloruro de tionilo (30 ml, 400 mmol) y CH₂N₂ (generado de Diazald[®], 43 g, 200 mmol) y se trató a continuación con una disolución saturada de HBr en EtOAc. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 6:94 v/v) dio el compuesto del título como un aceite móvil (300 mg, 1,8%).

RMN (CDCl₃) δ 4,25 (2H, s; 3,00 (1H, heptete, J = 8 Hz); 1,25 (6H, d, J = 8 Hz).

35 55B

(3RS)-3-benciloxycarbonilamino-1-isopropil-carbonilmetil-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 1, etapa (i))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1B, usando la benzodiazepina de Bock (606 mg, 1,5 mmol), hidruro de sodio (63 mg de una dispersión al 80% en aceite, 2,1 mmol) y la bromometilacetona del ejemplo 55A (300 mg, 1,8 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 40: 60 v/v) para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (250 mg, 36%).

RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 7,20 (14H, m); 6,75 (1H, d, J = 8 Hz); 5,50 (1H, d, J = 8 Hz); 5,20 (2H, s); 4,85 (1H, d, J = 17 Hz); 4,75 (1H, d, J = 17 Hz); 2,80 (1H, heptete, J = 8 Hz); 1,25 (6H, d, J = 8 Hz).

45 55C

N-((3RS)-1-isopropilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 27B usando la benzodiazepina del ejemplo 55B (250 mg, 0,53 mmol), BBr₃ (3,2 ml, disol. 1,0 M en CH₂Cl₂) e isocianato de m-tolilo (40 µl, 0,31 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 55:45 v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para dar el producto como un sólido blanco (51 mg, 21%, >98% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:hexano fr 50:50) 0,16.

RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 7,15 (14H, m); 6,85 (1H, d, J = 8Hz); 5,70 (1H, d, J = 8Hz); 4,75 (2H, s); 2,70 (1H, heptete, J = 8Hz); 2,30 (3H, s); 1,18 (6H, d, J = 8Hz).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 469,3 [M+H]

10 Ejemplo 56

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea
Compuesto 57.

56A

N-Metil-3-metoxycarbonilformanilida

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1B, usando 3-carboxiformanilida (2,28 g, 13,8 mmol), hidruro de sodio (1,05 g de una dispersión al 80% en aceite, 34,5 mmol) y yodometano (2,85 ml, 45 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 60:40 v/v) para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (2,30 g, 86%).

RMN (CDCl₃) δ 8,50 (1H, s); 7,90 - 7,40 (4H, m); 3,95 (3H, s); 3,40 (3H, s).

56B

N-Metil-3-carboxiformanilida

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 31B, usando el éster del ejemplo 56A (1,90 g, 9,8 mmol) y LiOH·H₂O (840 mg, 20 mmol). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro tras el tratamiento final (985 mg, 56%).

56C

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-formil-N-metilamino)fenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

Se trató la aminobenzodiazepina obtenida del ejemplo 26 (980 mg, 2,8 mmol) en tolueno (10 ml) con el isocianato preparado a partir del ácido del ejemplo 56B (985 mg, 5,5 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 75:25 v/v) para obtener el compuesto del título (960 mg, 65%).

RMN (CDCl₃) δ 8,45 (1H, s); 7,65 - 7,05 (14H, m); 6,70 (1H, d, J = 8 Hz); 5,70 (1H, d, J = 8 Hz); 4,98 (1H, d, J = 17 Hz); 4,75 (1H, d, J = 17 Hz); 3,20 (3H, s); 1,30 (9H, s).

56D

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea

Se recogió la benzodiazepina del ejemplo 56C (960 mg, 1,8 mmol) en acetona (15 ml) y se trató con HCl 4 N (9 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días, entonces se evaporó, se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con KHCO₃ al 5%, se filtró (separador de fases Whatman® 1 PS) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃:MeOH:AcOH 120:2:1 v/v/v) para obtener el compuesto del título que se cristalizó en MeCN/Et₂O para obtener un sólido blanco (400 mg, 45%, >99% puro mediante HPLC).

RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 7,20 (13H, m); 6,75 (1H, s); 6,65 (1H, d, J = 8Hz); 6,30 (1H, d, J = 8Hz); 5,75 (1H, d, J = 8Hz); 4,85 (2H, s); 2,80 (3H, s); 1,20 (9H, s).

E.M. (FAB ion positivo) m/e 498,3 [M+H]

Ejemplo 57

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea.
Compuesto 58

57A

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-formil-N-metilamino)fenil)urea (Esquema 1, etapa (iii))

- 5 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 27B usando la benzodiazepina del ejemplo 27A (340 mg, 0,7 mmol), BBr₃ (4,4 ml, disol. 1,0 M en CH₂Cl₂) y se preparó el isocianato usando el ácido del ejemplo 56B (420 mg, 2,3 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc) para obtener el compuesto del título (185 mg, 50%).

RMN (CDCl₃) δ 8,25 (1H, d, J = 8Hz); 8,00 (1H, s); 7,60 - 6,80 (12H, m); 6,40 (1H, d, J = 8Hz); 5,35 (1H, d, J = 8Hz); 4,62 (1H, d, J = 17Hz); 4,30 (1H, d, J = 17Hz); 2,90 (3H, s); 0,90 (9H, s).

10 57B

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-N'-3-il)-3-metilaminofenil)urea

- 15 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 56D, usando la benzodiazepina del ejemplo 57A (185 mg, 0,35 mmol), acetona (5 ml) y HCl 4 N (3 ml). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃:MeOH:AcOH 120:2:1 v/v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para obtener el producto como un sólido blanco (67 mg, 38%, >95% puro mediante HPLC).

RMN (CDCl₃) δ 8,30 (1H, d, J = 8Hz); 7,95 (1H, d, J = 8 Hz); 7,60 (1H, t, J = 7Hz); 7,35 (1H, t, J = 7 Hz); 7,20 - 6,85 (8H, m); 6,50 (1H, d, J = 8Hz); 6,30 (1H, d, J = 8Hz); 6,10 (1H, d, J = 8Hz); 5,40 (1H, d, J = 8Hz); 4,75 (1H, d, J = 17Hz); 4,40 (1H, d, J = 17Hz); 2,60 (3H, s); 0,95 (9H, s).

E.M. (FAB ion positivo) m/e 499,3 [M+H]

20 Ejemplo 58

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilamino)fenil)urea. Compuesto 59

58A

3-(N-etil-N-metilamino)benzoato de metilo

- 25 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 56D usando el éster metílico del ejemplo 56A (2,35 g, 12,2 mmol), acetona (100 ml) y HCl 4 N (60 ml). Se recogió la amina resultante en MeOH:AcOH (99:1, 70 ml) a 0°C. Se añadieron acetaldehído (1,0 ml, 18 mmol) y NaBH₃CN (1,13 g, 18 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas, entonces se evaporó, se recogió en EtOAc, se lavó con KHCO al 5%, salmuera, se filtró (separador de fases Whatman® 1 PS) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 15:85 v/v) para obtener el compuesto del título (2,15 g, 91%).

30 RMN (CDCl₃) δ 7,40 - 7,25 (3H, m); 6,90 (1H, m); 3,90 (3H, s); 3,45 (2H, cuartete, J = 7Hz); 2,95 (3H, s); 1,15 (3H, t, J = 7Hz).

58B

Ácido 3-(N-etil-N-metilamino)benzoico

- 35 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 31B, usado el éster del ejemplo 58A (2,15 g, 11,1 mmol) y LiOH.H₂O (920 mg, 22 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr:AcOH 35:65:2) para obtener el compuesto del título (1,90 g, 95%).

58C

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilaminofenil)urea (Esquema 1 etapa) (ii))

- 40 Se trató la aminobenzodiazepina obtenida del ejemplo 26 (245 mg, 0,7 mmol) en tolueno (5 ml) con el isocianato preparado usando el ácido del ejemplo 58B (250 mg, 1,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 45:55 v/v) para obtener el compuesto del título que se cristalizó en acetonitrilo para dar el producto como un sólido blanco (237 mg, 64%, >99% mediante HPLC).

45 RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 7,05 (13H, m); 6,58 (1H, d, J = 8Hz); 6,50 (1H, d, J = 8Hz); 5,80 (1H, d, J = 8Hz); 4,90 (1H, d, J = 17Hz); 4,83 (1H, d, J = 17Hz); 3,40 (2H, cuartete, J = 7Hz); 2,95 (3H, s); 1,25 (9H, s); 1,15 (3H, t, J = 7Hz).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 526,3 [M+H]

Ejemplo 59

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea.
Compuesto 60

59A5 3-Etoxicarbonil-N-etilformanilida

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1B, usando 3-carboxiformanilida (5,0 g, 30 mmol), hidruro de sodio (2,26 g, de una dispersión al 80% en aceite, 75 mmol) y yodoetano (5,2 ml, 64 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 50:50 v/v) para obtener el compuesto del título (6,00 g, 27,1 mmol).

10 RMN (CDCl₃) δ 8,50 (1H, s); 8,00 - 7,50 (4H, m); 4,50 (2H, q, J = 7Hz); 4,00 (2H, q, J = 7Hz); 1,50 (3H, t, J = 7Hz); 1,30 (3H, t, J = 7Hz).

59B3-Dietilaminobenzoato de etilo

15 Se preparó usando el procedimiento del ejemplo 56D usando el éster etílico del ejemplo 59A (3,50 g, 15,8 mmol), acetona (130 ml) y HCl 4 N (80 ml). Se alquiló la amina resultante siguiendo el procedimiento del ejemplo 58A usando acetaldehído (1,3 ml, 23,3 mmol) y NaBH₃CN (1,46 g, 23,3 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 10:90 v/v) para obtener el compuesto del título (1,90 g, 54%).

20 RMN (CDCl₃) δ 7,95 - 7,80 (3H, m); 7,40 (1H, m); 4,90 (2H, q, J = 7Hz); 3,90 (4H, q, J = 7Hz); 1,95 (3H, t, J = 7Hz); 1,75 (6H, t, J = 7Hz).

59CÁcido 3-dietilaminobenzoico

25 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 31B, usando el éster del ejemplo 59B (1,90 g, 8,6 mmol) y LiOH.H₂O (720 mg, 17,2 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr:AcOH 30:70:2 v/v/v) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 60%).

59D

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea
(Esquema 1, etapa (ii))

30 Se trató la aminobenzodiazepina obtenida del ejemplo 26 (175 mg, 0,5 mmol) en tolueno (5 ml) con el isocianato preparado usando el ácido del ejemplo 59C (240 mg, 1,2 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 45:55 v/v) para obtener el compuesto del título que se cristalizó en MeCN para dar el producto como un sólido blanco (147 mg, 55%, >99% puro mediante HPLC).

35 RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 7,05 (13H, m); 6,60 (1H, d, J = 8Hz); 6,50 (1H, d, J = 8Hz); 5,80 (1H, d, J = 8Hz); 4,90 (1H, d, J = 17Hz); 4,76 (1H, d, J = 17Hz); 3,45 (4H, q, J = 7Hz); 1,30 (9H, s); 1,20 (6H, t, J = 7Hz).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 540,3 [M+H]

Ejemplo 60

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminometilfenil)urea. Compuesto 61

40 60A3-Dimetilaminometilbenzonitrilo

45 A una disolución de 3-cianobenzaldehído (2,50 g, 19 mmol) en MeOH:AcOH (25 ml, 99:1) se le añadió dimetilamina (2,5 ml, 50 mmol) a 0°C, seguido de NaBH₃CN (1,80 g, 29 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 18 horas, entonces se evaporó, se recogió en EtOAc, se lavó con KHCO₃ al 5%, se filtró en salmuera (separador de fases Whatman® 1 PS) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:MeOH 98:2 v/v) para obtener el compuesto del título (1,15 g, 38%).

RMN (CDCl₃) δ 7,75 - 7,60 (4H, m); 3,50 (2H, s); 2,35 (6H, s).

60B**3-Dimetilaminometilbenzoato de metilo**

Se agitó una disolución del nitrilo del ejemplo 60A, (1,15 g, 7,2 mmol) en HCl/MeOH 4 M (200 ml) a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió H₂O (25 ml) y se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente, entonces se evaporó y se transformó en azeótropo con tolueno, se recogió en CHCl₃, se lavó con KHCO₃ al 5%, se filtró (separador de fases Whatman® 1 PS) y se evaporó para obtener el compuesto del título (1,20 g, 86%).

RMN (CDCl₃) δ 8,00 - 7,50 (4H, m); 4,00 (3H, s); 3,60 (2H, s); 2,30 (6H, s).

60C**10 Ácido 3-dimetilaminometilbenzoico**

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 31B, usando el éster del ejemplo 60B (1,20 g, 6,2 mmol) y LiOH.H₂O (540 mg, 13 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:CHCl₃:MeOH:AcOH 25:10:1 v/v/v) para obtener el compuesto del título (750 mg, 68%).

60D**15 N-((3RS)-1-terc-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminometilfenil)urea (Esquema 1. etapa (iii))**

Se hidrogenó la benzodiazepina del ejemplo 2B tal como se describe en el ejemplo de referencia 1C y se trató la amina resultante (192 mg, 0,55 mmol) en tolueno (5 ml) con el isocianato preparado usando el ácido del ejemplo 60C (250 mg, 1,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃:MeOH:AcOH 20:2:1 v/v/v) y se cristalizó en acetonitrilo para obtener un sólido blanco (50 mg, 17%, >99% puro mediante HPLC).

RMN (CDCl₃) δ 7,55 - 6,90 (15H, m); 5,57 (1H, d, J = 8Hz); 4,80 (1H, d, J = 17Hz); 4,70 (1H, d, J = 17Hz); 3,40 (2H, s); 2,25 (6H, s); 1,15 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 526,3 [M+H]

25 Ejemplo 61**N-((3RS)-2-terc-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilamino)fenil)urea. Compuesto 62**

Se desprotegió la benzodiazepina del ejemplo 27A tal como se describe en el ejemplo 27B y se trató la amina resultante (200 mg, 0,57 mmol) en tolueno (5 ml) con el isocianato preparado usando el ácido del ejemplo 58B (250 mg, 1,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 90: 10 v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para obtener un sólido blanco (125 mg, 42%, >95% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:hexano fr 90:10) 0,23.

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 527,3 [M+H]

35 Ejemplo 62**N-((3RS)-1-terc-3-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminometilfenil)urea. Compuesto 63**

Se desprotegió la benzodiazepina del ejemplo 27A tal como se describe en el ejemplo 27B y se trató la amina resultante (200 mg, 0,57 mmol) en tolueno (5 ml) con el isocianato preparado usando el ácido del ejemplo 60C (250 mg, 1,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃:MeOH:AcOH 18:4:1 v/v/v) para obtener el compuesto del título que se cristalizó en EtOAc-hexano fr para obtener un sólido blanco (76 mg, 25%, >99% puro mediante HPLC).

RMN (CDCl₃) δ 8,50 (1H, d, J = 8Hz); 8,00 - 7,20 (12H, m); 6,80 (1H, d, J = 8Hz); 5,60 (1H, d, J = 8Hz); 4,80 (1H, d, J = 17Hz); 4,50 (1H, d, J = 17Hz); 3,40 (2H, s); 2,20 (6H, S); 1,20 (9H, s).

45 E.M. (FAB, ion positivo) m/e 527,3 [M+H]

Ejemplo 63

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea.
Compuesto 63

5 Se desprotegió la benzodiazepina del ejemplo 27A tal como se describe en el ejemplo 27B y se trató la amina resultante (200 mg, 0,57 mmol) en tolueno (5 ml) con el isocianato preparado usando el ácido del ejemplo 59C (212 mg, 1,1 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 75:25 v/v) para obtener el compuesto del título que se cristalizó en acetonitrilo para obtener un sólido blanco (200 mg, 65%, >99% puro mediante HPLC).

10 RMN (CDCl₃) δ 8,60 (1H, d, J = 8Hz); 8,17 (1H, d, J = 8Hz); 7,70 - 6,90 (10H, m); 6,40 (2H, m); 5,75 (H, d, J = 8Hz); 4,90 (1H, d, J = 17Hz); 4,40 (1H, d, J = 17Hz); 3,30 (4H, q, J = 7Hz); 1,20 (9H, s); 1,15 (6H, t, J = 8Hz)

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 541,4 [M+H]

Ejemplo 64

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)N'-(3-dimetilaminofenil)urea.
Compuesto 65

15 Se preparó a partir de la aminobenzodiazepina obtenida del ejemplo 26 (1,88 g, 5,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 55:45 v/v) y entonces se liofilizó en dioxan-H₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,72 g, 62%, >98% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:Hexano fr 60:40 v/v) 0,21.

20 E.M. (FAB, ion positivo) m/e 512,3 [M+H]

[α]_D = +97,3° (c = 0,776, CHCl₃)

Ejemplo 65

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(4-metilfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuesto 66

25 65A

(3RS)-3-Benciloxicarbonilamino-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
(Esquema 1, etapa (i))

30 Se preparó a partir de (3RS)-3-benciloxicarbonilamino-2,3-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona (200 mg, 0,53 mmol, preparado por analogía a la benzodiazepina de Bock) siguiendo el procedimiento del ejemplo 2B. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 35:65 v/v) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (252 mg, 96%).

RMN (CDCl₃) δ 7,53 (3H, m); 7,41 - 7,13 (9H, m); 6,68 (1H, d, J = 8Hz); 5,44 (1H, d, J = 8Hz); 5,18 (2H, s); 5,00 (1H, d, J = 17Hz); 4,67 (1H, d, J = 17Hz); 2,42 (3H, s); 1,28 (9H, s).

65B

35 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(4-metilfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea
(Esquema 1, etapa (ii))

40 Se preparó a partir de la benzodiazepina del ejemplo 65A siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 14B. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 37:63 v/v) y se liofilizó en dioxan-H₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (118 mg, 47%, >98% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc/hexano 40:60 v/v) 0,18

RMN (CDCl₃) δ 9,02 - 8,92 (3H, m); 8,82 - 8,20 (11H, m); 7,10 (1H, d, J = 5Hz); 6,32 (1H, d, J = 8Hz); 6,17 (1, d, J = 8Hz); 3,82 (3H, s); 3,72 (3H, s); 2,66 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e = 497,3 [M+H]

45

Ejemplo 66

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea.
Compuesto 67

66A

- 5 N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-nitrofenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

Se trató la aminobenzodiazepina obtenida del ejemplo 26 con isocianato de m-nitrofenilo tal como se describe en el ejemplo 45 para obtener un aceite incoloro (490 mg, 94%).

Datos idénticos a los del ejemplo 45.

- 10 **66B**

N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea

- 15 Se recogió la benzodiazepina del ejemplo 66A (245 mg, 0,468 mmol) en cloruro de amonio 1 M (8 ml) y se trató con polvo de zinc (620 mg) y se agitó la mezcla vigorosamente a medida que se añadía lentamente etanol (8 ml) a la mezcla. Tras 1/2 hora, se filtró la mezcla y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 80:20 v/v) y se liofilizó en MeCN-H₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (115 mg, 67%, >98% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc = 0,64.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,8 - 7,0 (11H, m); 6,9 (1H, t, J = 8,5Hz); 6,75 (m, 2H); 6,35 (1H, d, J = 8,5Hz); 5,7 (1H, d, J = 8,5Hz); 4,95 (2H, s); 3,75 (2H, s a.); 1,21 (9H, s).

- 20 [α]_D = +25° (c = 0,993, MeOH)

E.M. (FAB, ion positivo) m/e = 484,3 [M+H]

Ejemplo 67

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea.
Compuesto 74

- 25 **67A**

(3RS)-3-benciloxycarbonilamino-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-one
(Esquema 1, etapa (i))

- 30 Se preparó a partir de (3RS)-3-benciloxycarbonilamino-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (640 mg, 1,46 mmol, preparada por analogía con la benzodiazepina de Bock), hidruro de sodio (62 mg de una dispersión al 80% en aceite, 2,04 mmol) y 1-bromopinacolona (537 mg, 3 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 1B. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 30:70 v/v) para obtener el compuesto del título (700 mg, 93%).

RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 7,30 (13H, m); 6,8 (1H, d, J = 8Hz); 5,60 (1H, d, J = 8Hz); 5,30(2H, s); 5,05 (1H,d, J = 17Hz); 4,80 (1H, d, J = 17Hz); 1,35 (9H, s).

- 35 **67B**

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea
(Esquema 1, etapa (ii))

- 40 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 27B usando la benzodiazepina del ejemplo 67A (270 mg, 0,52 mmol), BBr₃ (3,4 ml, disol.1,0 M en CH₂Cl₂) e isocianato de m-tolilo (90 μl, 0,66 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía (eluyente EtOAc:hexano fr 40:60 v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para dar el producto como un sólido blanco (83 mg, 31%, >99% mediante HPLC).

RMN (CDCl₃) δ 7,70 - 6,95 (14H, m); 5,80 (1H, d, J = 8Hz); 4,90 (2H, s); 2,40 (3H, s); 1,25 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 517,2 [M+H]

Ejemplo 68

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea. Compuesto 75

- 5 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 27B usando la benzodiazepina del ejemplo 67A (430 mg, 0,83 mmol), BBr₃ (5,0 ml, disol. 1,0 M en CH₂Cl₂) y se preparó el isocianato usando ácido 3-dimetilaminobenzoico (400 mg, 2,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 38. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 45:55 v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para obtener un sólido blanco (100 mg, 22%, >98% puro mediante HPLC).

10 RMN (CDCl₃) δ 7,60 - 6,90 (12H, m); 6,50 (1H, d, J = 8Hz); 6,40 (1H, d, J = 8Hz); 5,60 (1H, d, J = 8Hz); 4,75 (2H, s); 2,90 (6H, s); 2,10 (3H, s); 1,15 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e 546,3 [M+H]

Ejemplo 69

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil)-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea. Compuesto 76

- 15 Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 27B usando la benzodiazepina del ejemplo 54A (170 mg, 0,31 mmol), BBr₃ (2 ml, disol. 1,0 M en CH₂Cl₂) e isocianato de m-tolilo (60 µl, 0,4 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 35:65 v/v) para obtener el compuesto del título que se liofilizó en MeCN/H₂O para obtener un sólido blanco (39 mg, 51%, >99% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:hexano fr 40:60) 0,25.

20 E.M. (FAB, ion positivo) m/e 551,2 [M+H]

Ejemplo 70

N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-8-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea. Compuesto 77

70A

- 25 (3RS)-3-benciloxycarbonilamino-*terc*-1-butylcarbonilamino-2,3-dihidro-8-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Esquema 1, etapa (i))

30 Se preparó a partir de (3RS)-3-benciloxycarbonilamino-2,3-dihidro-8-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (240 mg, 0,64 mmol, preparada por analogía a la benzodiazepina de Bock) siguiendo el procedimiento del ejemplo 2B. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 30:70 v/v) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (289 mg, 91%).

R_f (EtOAc:hexano fr 30:70 v/v) 0,17.

RMN (CDCl₃) δ 7,67 (2H, m); 7,4 (9H, m); 7,25 (1H, d, J = 8Hz); 6,96 (1H, s); 6,70 (1H, d, J = 9Hz); 5,47 (1H, d, J = 9Hz); 5,19 (2H, s); 4,98 (1H, d, J = 18Hz); 4,70 (1H, d, J = 18Hz); 2,46 (3H, s); 1,30 (9H, s).

70B

- 35 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-8-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (Esquema 1, etapa (ii))

40 Se preparó a partir de la benzodiazepina del ejemplo 70A (289 mg, 0,58 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 14B. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente EtOAc:hexano fr 37: 63 v/v) y se liofilizó en dioxan-H₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (106 mg, 37%, >98% puro mediante HPLC).

R_f (EtOAc:hexano fr 40:60 V/V) 0,18.

RMN (CDCl₃) δ 7,67 (2H, m); 7,46 (2H, m); 7,26 - 6,79 (9H, m); 5,68 (1H, d, J = 7Hz); 4,93 (1H, d, J = 11Hz); 4,75 (1H, d, J = 11Hz); 2,45 (3H, s); 2,33 (3H, s); 1,27 (9H, s).

E.M. (FAB, ion positivo) m/e = 497,2 [M+H]

- 45 Pueden obtenerse los compuestos 53, 68-73, 78 y 79 mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y ejemplos de referencia anteriores.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos y potentes en el receptor CCK-B e inhiben la secreción de ácido gástrico estimulado por pentagastrina. A continuación se describen los procedimientos para medir estas actividades:

Medición de la afinidad de unión por los receptores CCK-B

- 5 Se decapitaron aproximadamente 100 ratas SD sin anestesia, se extrajo inmediatamente la totalidad del cerebro de cada una de las ratas y se homogeneizó en 10 veces su volumen de disolución acuosa 0,32 M de sacarosa mediante el uso de un homogeneizador revestido con Teflón, se centrifugó el homogeneizado así obtenido durante diez minutos a 900 g usando una centrífuga enfriada y se volvió a centrifugar el sobrenadante durante 15 minutos a 11.500 g. Se dispersó el precipitado así obtenido en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía un 0,08% de Triton X-100, se dejó que esta suspensión reposara durante 30 minutos y se volvió a centrifugar durante 15 minutos a 11.500 g, se lavó el precipitado así obtenido dos veces con tampón Tris-HCl 5 mM y dos veces con tampón Tris-HCl 50 mM en ese orden con separación centrífuga, se suspendió el precipitado lavado en tampón Tris-HCl 50 mM y se guardó la suspensión así obtenida a -80°C hasta requerirse la preparación de membranas.

- 15 Se calentaron las preparaciones de membranas hasta la temperatura ambiente, se diluyeron con tampón HEPES 10 mM (que contenía NaCl 130 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM y 0,25 mg/ml de bacitracina; pH 6,5) y se incubaron a 25°C durante 120 minutos en presencia de [¹²⁵I]BH-CCK-8 y del compuesto de ensayo y se separaron luego por filtración mediante succión. Se determinó la unión específica en presencia de CCK-8 1 μM. Se midió la cantidad de ligando marcado unido al receptor mediante el uso de un contador; se determinaron los valores de la CI₅₀, que es aquella concentración del compuesto de ensayo que se necesita para inhibir la unión específica en un 50%.

Medición de la afinidad de unión por los receptores CCK-A

- 20 Se homogeneizó el páncreas de una rata SD en 20 veces el volumen de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,7) mediante el uso de un homogeneizador de tipo Polytrone, se centrifugó dos veces el homogeneizado durante 10 minutos a 50.000 g mediante el uso de una ultracentrífuga, se suspendió el precipitado así obtenido en 40 veces el volumen de tampón Tris-HCl 50 mM (que contenía un 0,2% de BSA, MgCl₂ 5 mM, 0,1 mg/ml de bacitracina y DTT 5 mM; pH 7,7) y se guardó la suspensión a -80°C hasta requerirse la preparación de membranas.

- 25 Se calentaron después las preparaciones de membranas hasta la temperatura ambiente, se diluyeron 1:10 con el tampón y se incubaron a 37°C durante 30 minutos en presencia de [³H]L-364.718 y del compuesto de ensayo y se separaron por filtración mediante succión. Se determinó la unión no específica en presencia de L-364.718 1 μM. Se midió la cantidad de ligando marcado unido al receptor mediante el uso de un contador de centelleo líquido; se determinaron los valores de la CI₅₀, que es aquella concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir la unión específica en un 50%.

- 30 Se piensa que una alta afinidad por el receptor de CCK-A en un antagonista de gastrina/CCK-B es indeseable, ya que puede dar lugar a efectos colaterales, tales como colestasis y formación de cálculos en la vesícula biliar durante la terapia. Por lo tanto, es preferible que el agente terapéutico sea selectivo para el receptor de CCK-B. Esta selectividad se expresa mediante la razón CI₅₀ (CCK-A)/CI₅₀ (CCK-B); cuanto más alto sea el valor de esta razón, mejor será la selectividad.

- 35 La tabla que se da a continuación resume los datos de unión a CCK-B y CCK-A para ejemplos de compuestos preferidos, así como la razón A/B. Muchos compuestos muestran un marcado aumento en la afinidad de unión a los receptores de CCK-B cuando se comparan con el compuesto del ejemplo 281 de la patente estadounidense n.º 4.820.834 (también conocido como L-365.260). Diversos compuestos también muestran una selectividad mucho mayor por el receptor de CCK-B por encima del receptor de CCK-A que la descrita para el compuesto del ejemplo 281 de la patente estadounidense 4.820.834.

CI₅₀ de afinidad de unión del receptor (nM)

Compuesto	CCK-B	CCK-A	Razón A/B
Compuesto del ejemplo 281 de la patente estadounidense n.º 4.820.834	29	12.000	410
Ejemplo 36	0,57	720	1.300
Ejemplo 37	1,1	5.600	5.100
Ejemplo 39	0,10	240	2.400
Ejemplo 41	6,2	6.700	1.100
Ejemplo 45	0,16	590	3.700

Ejemplo 56	0,11	120	1.100
Ejemplo 66	0,5	950	1.900

Medición de la inhibición de la secreción de ácido gástrico estimulada por pentagastrina en perros

Se realizaron ensayos usando perros Beagle machos (7 - 12 kg) dos meses tras la preparación quirúrgica de bolsas de Heidenhain siguiendo el procedimiento convencional. Se usó cada perro sólo una vez por semana.

- 5 Se privó a los animales de alimento con libre acceso a agua durante 18 h antes del experimento. Se recogió el jugo gástrico a partir de la cánula gástrica mediante drenaje por gravedad cada 15 min., y se determinó la producción de ácido mediante titulación automática con NaOH 0,05 N hasta pH 7,0 (Comtite-7, Hiranuma, Tokio, Japón). Los fármacos se administraron por vía oral 3 h tras el inicio de la infusión de pentagastrina (8 µg/kg/h). Se calculó el efecto de cada fármaco como el porcentaje de inhibición de la producción de ácido estimulada. La tabla a
- 10 continuación muestra la inhibición máxima observada para los ejemplos representativos. Cada resultado es una media para 3 - 5 animales.

	Inhibición (dosis)
Compuesto del ejemplo 281 de la patente estadounidense n.º 4.820.834	0% (100 µmol/kg)
Compuesto del ejemplo 26	53% (3 µmol/kg)
Compuesto del ejemplo 27	66% (3 µmol/kg)
Compuesto del ejemplo 38	100% (3 µmol/kg)
Compuesto del ejemplo 64	100% (3 µmol/kg)

- Los experimentos descritos anteriormente demuestran que los compuestos de la presente invención son antagonistas de CCK-B/gastrina selectivos potentes e inhiben la estimulación de liberación de ácido gástrico debido a pentagastrina. Por tanto, son útiles en el tratamiento de estados patológicos en los que está implicado el receptor de CCK-B o gastrina como factor de mediación. Tales estados patológicos incluirían trastornos del sistema gastrointestinal, por ejemplo úlceras gástricas y duodenales, gastritis, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, páncreas sensible a gastrina, y tumores sensibles a gastrina. También podrían tratarse con los compuestos de esta invención trastornos del sistema nervioso central tales como ansiedad y psicosis. Los compuestos también
- 15 pueden usarse en el control del apetito y el dolor.

Los compuestos de esta invención y las sales de los mismos pueden administrarse por vía oral (incluyendo administración sublingual) o por vía parenteral en forma de comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, líquidos, inyecciones, supositorios, pomadas y esparadrapos.

- Los vehículos y excipientes para la fabricación farmacéutica pueden ser una sustancia medicinal, no tóxica, líquida o sólida, tal como lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol y otros materiales comúnmente empleados.
- 25

Ejemplos de preparación de comprimidos

Composición	Comprimido de 20 mg	Comprimido de 40 mg
Compuesto del ejemplo de referencia 4	20 mg	40 mg
Lactosa	73,4	80
Almidón de maíz	18	20
Hidroxipropilcelulosa	4	5
Carboximetilcelulosa Ca	4	4,2
Estearato de Mg	0,6	0,8

Total	120 mg	150 mg
-------	--------	--------

Preparación de comprimidos de 20 mg

5 Se mezclaron homogéneamente entre sí el compuesto del ejemplo de referencia 4 (100 g), lactosa (367 g) y almidón de maíz (90 g) usando una revestidora granuladora de flujo (producto de Ohgawara Seisakusho), se pulverizó una disolución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (200 g) en la mezcla y se llevó a cabo entonces la granulación. Después de secar, se filtraron los gránulos a través de un tamiz de 20 de malla, se añadieron luego 20 g de carboximetilcelulosa Ca y 3 g de estearato de magnesio y se trató la mezcla en una máquina de comprimidos giratoria equipada con un triturador de 7 mm x 8,4 R (producto de Hata Tekkosho), produciendo así comprimidos con un peso cada uno de 120 mg.

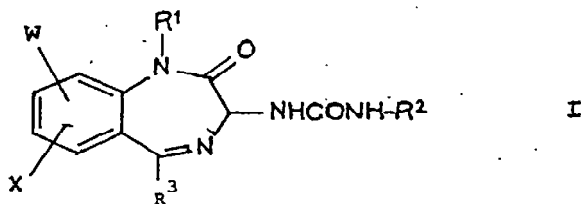
10 Preparación de comprimidos de 40 mg

15 Se mezclaron homogéneamente entre sí el compuesto del ejemplo 4 (140 g), lactosa (280 g) y almidón de maíz (70 g) usando una revestidora granuladora de flujo (producto de Ohgawara Seisakusho), se pulverizó una disolución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (175 g) en la mezcla y se llevó a cabo entonces la granulación. Después de secar, se filtraron los gránulos a través de un tamiz de 20 de malla, se añadieron luego 14,7 g de carboximetilcelulosa Ca y 2,8 g de estearato de magnesio y se trató la mezcla en una máquina de comprimidos giratoria equipada con un triturador de 7,5 mm x 9 R (producto de Hata Tekkosho), produciendo así comprimidos con un peso cada uno de 150 mg.

20 El médico determinará la dosificación clínica de los compuestos de esta invención considerando la enfermedad precisa y el peso corporal, la edad, el sexo, la historia clínica y otros factores del paciente que va a tratarse. En general, la dosificación, cuando se administra por vía oral, será de entre 1 y 1.000 mg/día en una sola dosis o en múltiples dosis más pequeñas subdivididas.

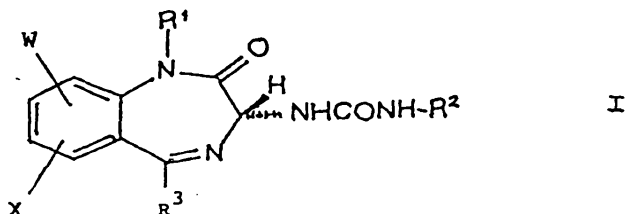
REIVINDICACIONES

1. Derivado de benzodiazepina de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



en el que:

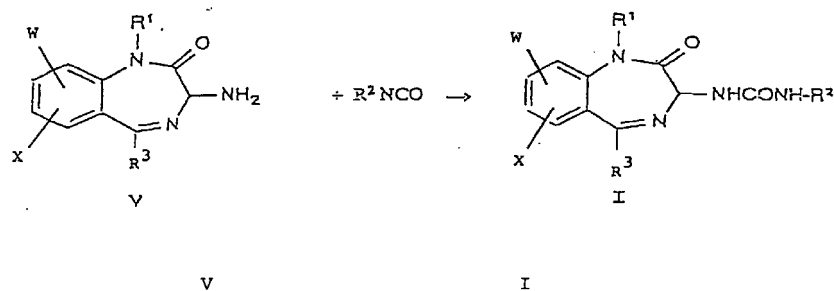
- 5 (a) R^1 es $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}^4$ o un grupo cetona $-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_a\text{R}^5$ donde a es 0 ó 1 y R^4 y R^5 se seleccionan de grupos alquilo de hasta 8 átomos de carbono;
- 10 (b) R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos, seleccionándose los sustituyentes opcionales de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, amino, nitro, ácido carboxílico, carboxamido y ciano y grupos alquilo, alcoxilo, alquilamino y dialquilamino, donde el, o cada, grupo alquilo tiene hasta 8 átomos de carbono, y
- (c) W y X se seleccionan independientemente de átomos de halógeno e hidrógeno y grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ y alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_8$.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es alquilo $\text{C}_4\text{-C}_7$ lineal o ramificado o R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o tal como se ha definido para R^4 .
- 15 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos uno de R^2 y R^3 es piridilo o fenilo sin sustituir o sustituido.
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que al menos uno de R^2 y R^3 es fenilo sin sustituir, monosustituido o disustituido o 2-, 3- ó 4-piridilo sin sustituir, monosustituido o disustituido.
5. Compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que
- 20 R^1 es $-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_a\text{R}^5$;
- R^2 es fenilo no sustituido, fenilo que tiene un sustituyente meta seleccionado de F, Cl, Br, OH, OCH_3 , NH_2 , NMe_2 , NO_2 , Me, $(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$, CN, NHMe , NMeEt , NEt_2 , CH_2NMe_2 , NHCHO y $(\text{CH}_2)_c\text{SO}_3\text{H}$, donde c es 0-2; ó 2-, 3- ó 4-piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de F, Cl, CH_3 y CO_2H , y
- R^3 es fenilo ó 2-, 3- ó 4-piridilo.
- 25 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}^4$ y R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 5.
7. Compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que la configuración absoluta en la posición 3 del anillo de benzodiazepina es R (tal como se muestra en IV)



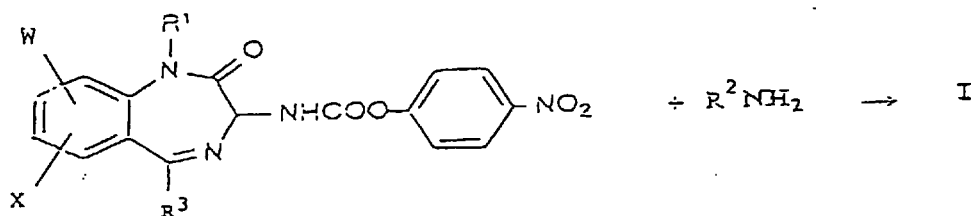
- 30 8. Compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que W y X son H.
9. Al menos un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos según la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 2);
- N-((3RS)-1-dietilmetilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 3);
- 5 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-cianofenil)urea
- N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 26);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 27);
- 10 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea (ejemplo 28);
- N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 36);
- 15 N-((3RS)-1-*terc*-amilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea (ejemplo 37);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 38);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-carboxifenil)urea (ejemplo 39);
- 20 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 41);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metoxifenil)urea (ejemplo 43);
- 25 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-nitrofenil)urea (ejemplo 45);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-formilaminofenil)urea (ejemplo 47);
- N-((3R)-1-((2R)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 48);
- 30 N-((3R)-1-((2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea;
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 54);
- 35 N-((3RS)-1-isopropilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 55);
- N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea (ejemplo 56);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea (ejemplo 57);
- 40 N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilamino)fenil)urea (ejemplo 58);
- N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea (ejemplo 59);
- 45 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminometilfenil)urea (ejemplo 60);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-

- N-metilamino)fenil)urea (ejemplo 61);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminometilfenil)urea (ejemplo 62);
- 5 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea (ejemplo 63);
- N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 64);
- 10 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(4-metilfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 65);
- N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea (ejemplo 66);
- 15 N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea;
- N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea;
- N-((3R)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea;
- 20 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-aminofenil)urea;
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilaminofenil)urea;
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 67);
- 25 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dimetilaminofenil)urea (ejemplo 68);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 69);
- 30 N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-8-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-metilfenil)urea (ejemplo 70);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-(N-etil-N-metilaminofenil)urea);
- N-((3RS)-1-*terc*-butilcarbonilmetil-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-N'-(3-dietilaminofenil)urea.
- 35 10. Composición medicinal que contiene como principio activo un compuesto según cualquier reivindicación precedente.
11. Composición medicinal según la reivindicación 10, que actúa como antagonista del receptor CCK-B o de gastrina.
- 40 12. Composición medicinal según la reivindicación 11, que es un fármaco para el tratamiento de enfermedades inducidas por el fallo de una función fisiológica controlada por gastrina, tal como úlceras gástricas y duodenales, gastritis, esofagitis por reflujo, cánceres gástricos y de colon y síndrome de Zollinger-Ellison.
13. Composición medicinal según la reivindicación 11, que es un fármaco para el tratamiento de enfermedades inducidas por el fallo de la función fisiológica controlada por el receptor de CCK-B central (por ejemplo, para la reducción de la ansiedad o para la regulación del apetito).
- 45 14. Procedimiento para la producción de una benzodiazepina de fórmula general I o de una sal de la misma farmacéuticamente activa (en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{CO}-(\text{CH}_2)_a\text{R}^5$ y a, R^2 , R^3 , R^5 , W y X son tal como se define en la reivindicación 1), que comprende la reacción de la 3-aminobenzodiazepina V con el isocianato orgánico $\text{R}^2\text{-NCO}$:



15. Procedimiento para la producción de una benzodiazepina de fórmula general I o de una sal de la misma farmacéuticamente aceptable (en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{CO}-(\text{CH})_{2a}\text{R}^5$ y a, R^2 , R^3 , R^5 , W y X son tal como se define en la reivindicación 1), que comprende la reacción de 3-p-nitrofeniloxycarbonilamino benzodiazepina VI con la amina $R^2\text{-NH}_2$:



16. Procedimiento para la producción de una benzodiazepina de fórmula general I o de una sal de la misma farmacéuticamente aceptable (en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{-CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}^4$ y a, R^2 , R^3 , R^4 , W y X son tal como se define en la reivindicación 1), que comprende la reacción de I con un agente reductor.

17. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por el fallo de la función fisiológica controlada por el receptor CCK-B central o gastrina.