

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A. +1 202 775 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081887- -00005-0000

Fecha: 2011-05-08 15:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 35

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07.081.887
Asunto : Solicitud de Patente para
**MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE NO
ESTEROIDE**
Solicitante : N.V. ORGANON
Clase : A61K 031/551, A61P 029/000, C07D 471/04
Fecha de Solicitud : 10 de Agosto de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. **02323** notificado por fijación en lista del 11 de febrero de 2011.

2. Mediante oficio No. **02323** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene la solicitud hecha por su Despacho para la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. De la solicitud de Patente

El Examinador considera que el capítulo descriptivo no cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486, por cuanto la formula (I) no se encuentra en el folio 51. De la misma manera, menciona que la reivindicación 1 no es clara por la misma razón anterior.

Por otro lado, el Examinador afirma que la reivindicación 12 no es clara, toda vez que dicha reivindicación define el compuesto químico a través de su uso.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto

El Examinador afirma que las reivindicaciones 13 a 15 hacen referencia explícita al uso del compuesto químico, lo cual no corresponde a materia es patentable.

5. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

5.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 11 reivindicaciones.

De esta manera las objeciones formuladas relacionadas quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

5.1.1. Se presenta la corrección de la memoria descriptiva, en la cual se adicionó una representación más clara de la formula (I).

5.1.2. De la misma manera, la formula (I) ha sido incluida en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio anexo a este memorial.

5.1.3. Por otro lado, se desea poner de presente que las anteriores reivindicaciones 12 a 15 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio, por cuanto estas hacían referencia directa a los usos del compuesto reivindicado.

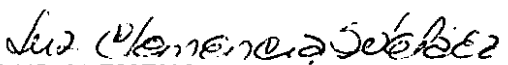
6. Conclusiones

Finalmente, puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

7. Anexos

- Capitulo descriptivo corregido.
- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por once (11) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por valor de \$ 27.000 por una (1) reivindicación adicionales después de la décima reivindicación.
- Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

✓ COLO-00299-841-010-0
LLG\LLG\ID-192005\WPCL0299
No. M-2011-192005\LLG

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** N.V. ORGANON

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Holanda.

Dirección: Kloosterstraat 6,
5349 AB Oss,
Holanda**Domicilio:** 5349 AB Oss,
Holanda**Teléfono:** 546 09 70**Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Luz Clemencia de PAEZ**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:** 217 92 11**E-mail:** cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 07.081.887

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. 11-0038497**Fecha:** 25 de abril de 2011

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
- ☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$27.000.00.
- ☒ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ **FIRMA:** Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : N.V. ORGANON

Poder conferido el : 05-11-1986

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

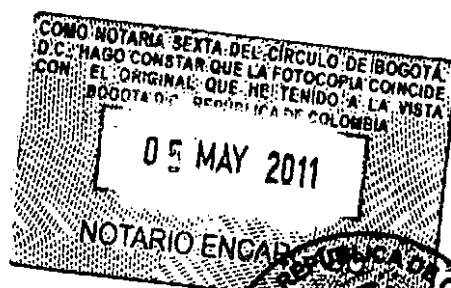
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



5

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

04 NOV 2009

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Comparecieron

Emilio Fierro
Williamson Luz Clemencia
Quintero de Pérez

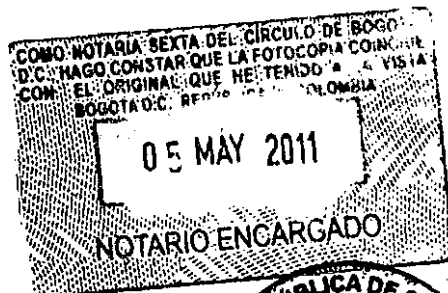
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

H38019 *77 21929*
35456344 *77 23555*

Y declaró(aron) que lo(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fierro
Luz Clemencia Quintero de Pérez



MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE NO ESTEROIDE

La presente invención se relaciona con compuestos que modulan en el receptor glucocorticoide así como también con el uso de estos compuestos en terapia.

5

Los receptores intracelulares son una clase de proteínas estructuralmente relacionadas involucradas en la regulación de las proteínas del gen. Los receptores esteroideos son un subconjunto de estos receptores, que incluye el receptor glucocorticoide (GR), el receptor de progesterona (PR), el receptor andrógeno (AR), el receptor estrógeno (ER), y el receptor mineralocorticoide (MR). La regulación de un gen mediante tales receptores o factores requiere el receptor intracelular y un ligando correspondiente que tenga la capacidad de unir selectivamente al receptor de una manera que afecte la transcripción del gen.

10

15 Los moduladores del receptor glucocorticoide esteroide habituales (glucocorticoides) como la prednisolona a.o. son agentes antiinflamatorios muy efectivos que son habitualmente utilizados en más de 100 indicaciones en los campos de Reumatología, Hematología, Neumología, Dermatología, Gastroenterología, Endocrinología, Neurología, y Nefrología. Las indicaciones tratan inclusive Artritis Reumatoide (RA), Enfermedad Inflamatoria del Intestino (IBD), Lupus, alergias, asma, soriasis y muchas otras (J.D. Baxter, Advances in Internal Medicine 45; 317-349; 2000). Los efectos antiinflamatorios de estos compuestos se cree que son mediados a través de la inhibición de la expresión de mediadores pro-inflamatorios como las moléculas de adhesión, citoquinas, quimioquinas y enzimas mediante un mecanismo que involucra la interacción del GR unido al ligando con los factores de transcripción. Este mecanismo se denomina como transrepresión (M. Karin, Cell 93;487-490; 1998).

20

25

El uso de glucocorticoides esteroideos corrientes se acompaña mediante efectos metabólicos y otros colaterales (por ejemplo, diabetes, hipertensión, osteoporosis, caquexia muscular, a.o.). Parte de estos efectos colaterales se cree que son mediados a través de la interacción directa del GR unido al ligando a elementos que responden a glucocorticoide (los GRE) sobre el ADN de los genes objetivo y la inducción subsecuente de la expresión genética (J.D. Baxter, Advances in Internal Medicine 45; 317-349; 2000; M. Karin, Cell 93;487-490; 1998). Otra parte de estos efectos colaterales podría ser debida a la reactividad cruzada con otros receptores esteroideos, como el mineralcorticoide (MR) o el receptor de progesterona (PR).

30

35

Los glucocorticoides no esteroideos no tienen una similitud estructural molecular con los esteroideos y por lo tanto uno también podría esperar diferencias en las propiedades fisicoquímicas, parámetros farmacocinéticos (PK), distribución de tejido (por ejemplo, SNC versus periférico) y de manera más importante los glucocorticoides no esteroideos pueden mostrar ninguna/poca reactividad cruzada a otros receptores esteroideos o pueden mostrar ninguno/pocos efectos metabólicos u otros efectos colaterales.

40

La presente invención suministra compuestos no esteroideos que modulan la actividad del receptor glucocorticoide. Más particularmente, la presente invención suministra

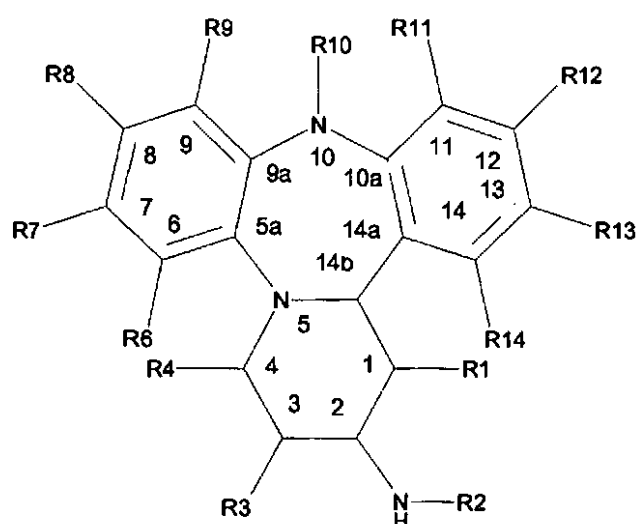
45

compuestos no esteroides de alta afinidad para la unión GR que muestra efectos antiinflamatorios *in vitro* e *in vivo*. De acuerdo con la presente invención se suministran compuestos que tienen una fórmula general I, o una prodroga de éstos, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

5

La presente invención suministra compuestos no esteroides que modulan la actividad del receptor glucocorticoide. Más particularmente, la presente invención suministra compuestos no esteroides de alta afinidad que son agonistas, agonistas parciales o antagonistas del receptor glucocorticoide. De acuerdo con la presente invención se

10



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

15

En esta fórmula, los grupos R tienen los siguientes significados:

R₁ es H o alquilo(1-4C);

R₂ es -C(O)R₁₅ o -S(O)₂R₁₅

R₃ es H, alquilo(1-4C) o -OR₁₆

R₄ es H, alquilo(1-4C) o -OR₁₆

20

R₆ es H o -C(H)NOR₁₆;

R₇ es H o halógeno, ciano;

alquilo(1-6C), alqueno(2-6C) o alquino(2-6C), todos los tres opcionalmente sustituidos con OH, halógeno o NH₂;

-C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, -C(O)R₁₆, o -C(O)OR₁₆;

25

R₈ es H, ciano, halógeno, nitro;

alquilo(1-6C), alqueno(2-6C) o alquino(2-6C) o -O alquilo(1-6C), todos opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo o halógeno;

(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);

30

-C(H)NOR₁₆, -C(O)NHR₁₇, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, -NHS(O)₂R₂₁; o -C alquilo(1-4C)NOR₂₁;

R₉ es H, halógeno, ciano o alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido con halógeno;

R₁₀ es H o alquilo(1-4C);

R₁₁ es H;

R₁₂ es H, ciano o alquilo(1-4C);

R₁₃ es H, alquilo(1-4C), halógeno o formilo;

5 R₁₄ es H, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), alqueno(2-6C), C(O)R₂₁ o (hetero)arilo;

R₁₅ es H;

alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), -O alquilo(2-6C), -O alqueno(2-6C) o -O alquino(2-6C), todos opcionalmente sustituidos con uno o más OH, halógeno, ciano o (hetero)arilo,

10 (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C), halógeno, ciano, nitro o amino NH₂, (di)alquilamino(1-4C), alquil(1-4C)alcoxiamino(1-4C), alquiltio(1-4C)alquilo(1-4C) o alcoxil(1-4C)alquilo(1-4C);

R₁₆ es H, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C) o alquino(2-6C);

R₁₇ es H,

15 alquilo(1-6C), opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxil(1-4C) o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxil(1-4C);

cicloalquilo(3-6C) o

(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxil(1-4C);

R₁₈ es H, NH₂, -C(O)R₂₁ o alquilo(1-4C), opcionalmente sustituido con OH, halógeno, ciano o -S alquilo(1-4C);

20 R₁₉ es H o alquilo(1-6C), opcionalmente sustituido con OH o halógeno;

R₂₀ es H,

alquilo(1-6C) o alqueno(2-6C), ambos opcionalmente sustituidos por halógeno, O alquilo(1-6C), (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C) o halógeno;

25 cicloalquilo(3-6C); alcoxil(1-6C); alqueno(1-6C); o

(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C), NH₂, -NH alquilo(1-6C) o -NH(hetero)arilo;

y

R₂₁ es H o alquilo(1-6C);

30 Así, se ha encontrado ahora, que la clase anterior de compuestos de acuerdo a la Fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, tienen actividad moduladora del receptor glucocorticoide.

El término alquilo(1-6C) como se utiliza en la definición de la invención significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo y hexilo. Los preferidos son alquilo(1-4C). El término alquilo(1-4C) como se utiliza en la definición de la invención significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. Los preferidos son metilo y etilo. Más preferido es metilo.

El término cicloalquilo(3-6C) significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de carbono.

45 El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término alquenilo(2-6C) significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo, pentenilo y hexenilo. Los preferidos son alquenilo(2-4C).

5

El término alquenilo(2-4C) significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, tal como etenilo y 2-butenilo.

10 El término alquinilo(2-6C) significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. El preferido es alquinilo(2-4C).

El término alquinilo(2-4C) significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, tal como etinilo y propinilo.

15

El término –O alquilo(1-6C) significa alquilo(1-6C) en donde alquilo(1-6C) tiene el significado previamente definido.

20 El término –O alquenilo(2-6C) significa alquenilo(2-6C) en donde alquenilo(2-6C) tiene el significado previamente definido.

El término –O alquinilo(2-6C) significa alquinilo(2-6C) en donde alquinilo(2-6C) tiene el significado previamente definido.

25 El término alquilo(1-4C) significa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado que se definió previamente. Los grupos alquilo(1-2C) son los preferidos.

30 El término alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C) significa un alcoxi(1-4C) unido a un grupo alquilo(1-4C), ambos grupos tienen los significados previamente definidos.

El término (di)alquilamino(1-4C) significa una porción amino, con al menos uno, opcionalmente dos hidrógenos reemplazados por un grupo alquilo(1-4C) como se definió previamente.

35

El término –S alquilo(1-4C) significa un grupo alquiltio(1-4C), el grupo alquilo(1-4C) tiene el significado previamente identificado.

40 El término alquiltio(1-4C)alquilo(1-4C) significa un grupo alquiltio(1-4C) unido a un grupo alquilo(1-4C), ambos tienen los significados previamente definidos.

El término arilo significa sistema de anillo aromático de 6 miembros.

45 El término heteroarilo significa un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de N, O y S en un anillo de 5

miembros y N en un anillo de 6 miembros, tal como piridilo, pirimidilo, tetrazolilo o tiadiazolilo.

El término (hetero)arilo significa arilo o heteroarilo como se definió anteriormente.

5

El término sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con tejidos de humanos y animales inferiores sin la toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son medidos con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente
10 aceptables son bien conocidas en la técnica. Ellas se pueden obtener durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o separadamente al reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maléico, ácido malónico,
15 ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. La función ácido puede reaccionar con una base orgánica o mineral, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

Los compuestos de la presente invención poseen al menos dos átomos de carbono quiral
20 y pueden por lo tanto ser obtenidos como enantiómeros puros, o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son conocidos en la técnica, por ejemplo cristalización de sales que se obtienen de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o cromatografía que utiliza las columnas quirales. Para la separación de los diastereómeros, las columnas de
25 fase directa o columnas de fase inversa se pueden utilizar.

La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R_7 es H, halógeno u $-OR_{16}$.

30 La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R_2 es $C(O)R_{15}$.

En aún otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R_7 es H.

35

La invención se relaciona además con aquellos compuestos en donde R_{10} en la Fórmula I es metilo.

La invención también se relaciona con aquellos compuestos en donde R_4 en la Fórmula I
40 es H o alquilo(1-4C).

Otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R_{16} es H o alquilo(1-6C).

45 En otro aspecto la invención se relaciona con compuestos en donde R_{14} es alquilo(1-4C).

En aún otro aspecto la invención se relación con compuestos en donde R_{15} es alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, nitro o amino.

- 5 En aún otro aspecto la invención se relación con compuestos en donde R_{15} es alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido con halógeno.

En aún otro aspecto la invención se relación con compuestos de Fórmula I en donde R_{15} es trifluorometilo o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C).

10

La invención también se relaciona con compuestos de Fórmula I en donde R_{15} es (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C).

En un aspecto adicional R_{21} en los compuestos de acuerdo con la Fórmula I es alquilo(1-4C).

15

La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R_8 es H, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R_{18}$, $-NHC(O)R_{20}$ o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C) o (hetero)arilo.

20

La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R_8 es H, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R_{18}$, $-NHC(O)R_{20}$ o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) o alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C).

- 25 La invención se relaciona adicionalmente con aquellos compuestos en donde R_8 es H, ciano, piridilo o nitro.

En otro aspecto la invención se relaciona con compuestos en donde R_8 es ciano, piridilo o nitro. La invención también se relaciona con compuestos en donde R_8 es ciano.

30

En aún otro aspecto la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , y R_{14} son H.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde todas las definiciones específicas de los grupos R_1 a R_{21} como se definieron aquí anteriormente se combinan en el compuesto de fórmula I.

35

La invención también reside en compuestos de acuerdo con la Fórmula I que son altamente específicos para el receptor glucocorticoide. La especificidad se puede determinar mediante el ensayo del compuesto como se describió adicionalmente o para el receptor glucocorticoide, con otros receptores bien conocidos tal como el receptor de progesterona, el receptor andrógeno, el receptor mineralocorticoide o el receptor estrógeno.

40

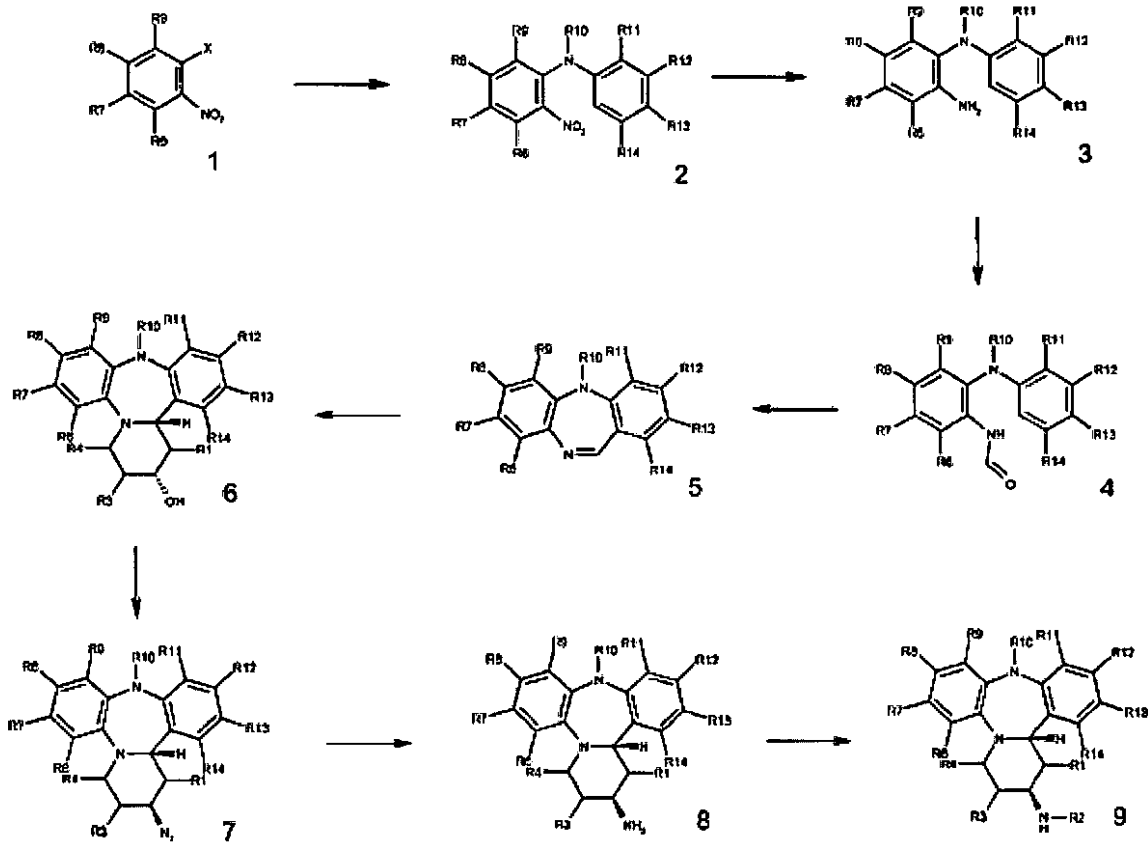
45 **Síntesis:**

La secuencia de etapas para sintetizar los compuestos de la presente invención se describen en el Esquema 1.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar al acoplar primero 2-halonitroarilos de la estructura general 1, en el cual X tiene el significado previamente definido para los halógenos, con derivados de (N-alquil)anilina.

La reacción anteriormente mencionada es típicamente conducida a temperatura elevada en la presencia de carbonato de potasio y con, o sin, el uso de un solvente orgánico. 2-halonitroarilos de la estructura general 1 están comercialmente disponibles o son fácilmente accesibles por vía de rutas sintéticas, las cuales están bien documentadas en la literatura. Esta reacción se reporta en la literatura por G.W. Rewcastle, et. al. J. Med. Chem., 30, 1987, 843. Alternativamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en la presencia de carbonato de cesio, acetato de paladio y BINAP para lograr un producto análogo.

Esquema 1



Los compuestos de la estructura general 2 se pueden entonces reducir para lograr los compuestos de la estructura general 3.

La reacción anteriormente mencionada es típicamente conducida a temperatura ambiente en la presencia de cloruro de estaño (II) con un solvente orgánico entonces tratado con hidróxido.

Los compuestos de la estructura general **3** pueden entonces ser N-formilados para lograr los compuestos de la estructura general **4**.

- 5 La reacción mencionada anteriormente es típicamente conducida a refluir ácido fórmico, sin el uso de cualquier solvente orgánico.

Los compuestos de la estructura general **4** pueden ser entonces un anillo cerrado para formar el anillo C y lograr los compuestos tricíclicos de la estructura general **5**.

10

La reacción anteriormente mencionada es típicamente conducida a temperatura ambiente en la presencia de pentacloruro fosforoso, con el uso de un solvente orgánico. Alternativamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en la presencia de ácido polifosfórico y óxido tricloro fosforoso (V), sin el uso de ningún solvente orgánico, para

15

Los compuestos de la estructura general **5** pueden entonces reaccionar de una manera Hetero-Diels-Alder para formar un anillo de piperina y lograr el compuesto tetracíclico. Estos compuestos pueden entonces ser reducidos in-situ para lograr los alcoholes tetracíclicos de la estructura general **6**, que son obtenidos principalmente en la configuración trans.

20

La reacción Diels-Alder es típicamente conducida a temperatura reducida en la presencia de trimetil [(1-metileno-2-propenil)oxi]silano, trimetil[(1-metileno-2-butenil)oxi]silano, o [(3-metoxi-1-metileno-2-propenil)oxi]trimetilsilano (dieno de Danishefsky) y trifluorometanosulfonato de iterbio, con el uso de un solvente orgánico. Estos productos

25

crudos se pueden entonces reducir a temperatura ambiente en la presencia de borohidruro de sodio, con el uso de un solvente orgánico.

30

Los compuestos de la estructura general **6** pueden entonces reaccionar bajo las condiciones Mitsunobu para lograr los compuestos acida de estructura general **7**.

La reacción anteriormente mencionada se conduce a temperatura ambiente en la presencia de trifenilfosfina, diisopropilazodicarboxilato y difenilfosforil ácida, con el uso de

35

Los compuestos de la estructura general **7** se pueden entonces reducir para lograr los compuestos de amina libre de la estructura general **8**. Esta reacción es típicamente conducida a temperatura ambiente en la presencia de trifenilfosfina y agua, con el uso de

40

un solvente orgánico. Estos compuestos se pueden entonces acoplar mediante los procedimientos generales con derivados de ácido carboxílico (ácidos, cloruros ácidos o ésteres) para lograr los productos amida **9**.

45

Los compuestos **6**, **8** y **9** son los compuestos intermedio clave en la formación de todos los otros compuestos descritos dentro. La Funcionalidad de estos intermedios clave se

puede lograr mediante la selección de los materiales de partida apropiados, o mediante halogenación, nitración, formilación, etc., y luego ser modificados adicionalmente mediante los métodos descritos dentro (por ejemplo, Buchwald, Suzuki, Stille, sustitución aromática, etc.) para lograr las entidades deseadas 9 con la estereoquímica *cis* deseada.

5

Los compuestos de la presente invención poseen al menos dos átomos de carbono estereogénicos y pueden por lo tanto ser obtenidos como enantiómeros puros, como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. En general, estos son aislados como una mezcla de enantiómeros. Los diastereoisómeros se pueden separar utilizando cromatografía de fase directa o inversa. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía que utiliza columnas quirales.

10

Actividad Biológica:

15

Los métodos para determinar la unión del receptor así como también los ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad biológica de los compuestos son bien conocidos. En general, el receptor expresado se trata con los compuestos a ser ensayados y la unión, estimulación o inhibición de una respuesta funcional se mide.

20

Para medir la unión, se puede utilizar citosol aislado que contiene el GR expresado. Los compuestos marcados de manera radioactiva o fluorescencia también se pueden utilizar. Como compuesto de referencia, hormona nativa u otros compuestos que se unen al receptor se pueden utilizar. Como una alternativa, también los ensayos de unión de competición se pueden desarrollar. Estos ensayos de unión se pueden desarrollar en el sitio o se pueden comprar como (kits) de ensayos de unión disponibles comercialmente. Los métodos experimentales para determinar las afinidades de unión son bien conocidos en la técnica.

25

30

Para seleccionar los moduladores GR, los compuestos deben unirse con una afinidad de $< 10^{-5}$ M al receptor. Más preferiblemente, la afinidad de unión es $< 10^{-7}$ M y más preferiblemente, la afinidad de unión es $< 10^{-8}$ M.

35

Para medir una respuesta funcional, el ADN aislado que codifica el gen del receptor glucocorticoide, preferiblemente el receptor humano, se expresa en células huéspedes adecuadas, por ejemplo en las células U2OS osteoblásticas humanas.

40

Los métodos para construir las líneas celulares que expresan el receptor glucocorticoide recombinante son bien conocidas en la técnica. La expresión del receptor se logra mediante la expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para la mutagénesis dirigida de sitio, la ligación de secuencias adicionales, PCR y la construcción de sistemas de expresión adecuados son todas, actualmente, bien conocidas en la técnica. Las porciones del ADN completo que codifican la proteína deseada se pueden construir sintéticamente utilizando las técnicas de fase sólida estándar, preferiblemente para incluir los sitios de restricción para facilidad de ligación. Los elementos de control

45

adecuados para la transcripción y la traducción de la secuencia codificante incluida se puede suministrar a las secuencias que codifican el ADN. Como es bien conocido, los sistemas de expresión están ahora disponibles los cuales son compatibles con una amplia variedad de huéspedes, incluyendo huéspedes procarióticos, tales como bacterias, y huéspedes eucarióticos, tales como levaduras, células de planta, células de insecto, células de mamífero, células de aves y similares.

In vitro, la inflamación se puede mimetizar en una línea celular humana, transfectada establemente con ADN GR humano que es estimulado para secretar citoquinas, quimioquinas y otros mediadores inflamatorios. Los efectos antiinflamatorios de los compuestos se pueden cuantificar al medir la inhibición de la respuesta inflamatoria en esa línea celular. Al ensayar las curvas de respuesta de la dosis completa, los valores EC_{50} se pueden calcular para ambos compuestos y un compuesto de referencia similar prednisolona. Los valores EC_{50} se podrían comparar con los valores EC_{50} obtenidos para la prednisolona dentro del mismo ensayo celular. Preferiblemente los compuestos tienen valores EC_{50} que están en el rango del EC_{50} obtenido para la prednisolona. Más preferiblemente, los valores EC_{50} son menos que los obtenidos para la prednisolona.

El experto reconocerá que los valores EC_{50} deseables son dependientes del compuesto ensayado. Por ejemplo, un compuesto con un EC_{50} que es menos de 10^{-5} M es, generalmente, considerado un candidato para selección de droga. Preferiblemente este valor es inferior que 10^{-7} M. Sin embargo, un compuesto que tenga un EC_{50} superior, pero que sea selectivo para el receptor particular, puede ser aún un candidato mejor.

In vivo, el efecto antiinflamatorio de compuestos se puede ensayar en ratones que sean tratados con lipopolisacárido (LPS). Los compuestos se pueden administrar sistemáticamente en o antes del momento del tratamiento LPS. Los efectos antiinflamatorios se pueden cuantificar como una inhibición del $TNF\alpha$ inducido por LPS en el suero de ratones o cualquier otra citoquina o quimioquina inflamatoria (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection and Immunity*, 60; 976-982 (1992)). La potencia para inhibir la artritis se podría ensayar en el modelo de artritis inducido tipo II de colágeno de ratón (CIA) como la capacidad para inhibir el hinchamiento la pata (D.E. Trentham et al. *J Exp Med* 146; 857-868 (1977)), u otro modelo de artritis.

La invención también reside en una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de éste que tiene la fórmula general I. Así, los compuestos de acuerdo con la fórmula I se pueden utilizar en terapia.

Las rutas de administración adecuadas para los compuestos de la fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, también denominadas aquí como el ingrediente activo son las inyecciones intramusculares, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o inyecciones intraperitoneales, administración oral o intranasal. Preferiblemente, los compuestos se pueden administrar oralmente. La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica de éste, serán necesariamente dependiente del efecto terapéutico a ser logrado (por

ejemplo, tratamiento de asma, R.A, I.B.D) y puede variar con el compuesto particular, la ruta de administración, y la edad y la condición del sujeto individual a quien el medicamento va a ser administrado. En general, una dosis diaria terapéuticamente efectiva va de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 15 mg/kg de peso de cuerpo por día por compuesto de la invención; preferiblemente, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso de cuerpo por día; y casi preferiblemente, desde aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 1.5 mg/kg de peso de cuerpo por día. Algún grado de optimización de dosis de rutina se puede requerir para determinar un nivel de dosificación óptima y el patrón.

Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de éste para la preparación de un medicamento para todas las indicaciones en donde el receptor glucocorticoide necesita ser modulado, es decir, dentro de los campos de Reumatología, Hematología, Neumología, Dermatología, Gastroenterología, Endocrinología, Neurología o Nefrología que son tratados habitualmente con glucocorticoides esteroides como la prednisolona. Más preferido es el campo de la Reumatología, en particular, por ejemplo, la artritis reumatoide.

Los compuestos de la presente invención modulan así la actividad del receptor glucocorticoide y ellos pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades inmunológicas e inflamatorias. En particular los compuestos se pueden utilizar para tratar las enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide, artritis juvenil, y espondilitis anquilosante, enfermedades dermatológicas que incluyen soriasis y pénfigo, desordenes alérgicos que incluyen rinitis alérgica, dermatitis atópica, y dermatitis de contacto, condiciones pulmonares que incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y otras enfermedades inmunes e inflamatorias que incluyen la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, el lupus sistémico eritematoso, la hepatitis activa crónica auto-inmune, la osteoartritis, tendinitis, y bursitis. Además, los compuestos se pueden utilizar para ayudar a prevenir el rechazo de órganos después del trasplante de órgano.

Más en particular los compuestos se pueden utilizar para tratar la artritis reumatoide, soriasis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y los compuestos se pueden utilizar para ayudar a prevenir el rechazo de órganos después del trasplante de órgano.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden así utilizar en el tratamiento de estas enfermedades, es decir, todas las enfermedades en donde el paciente este necesitado de modular el receptor glucocorticoide.

Ejemplos

Ejemplo 1

NB: la numeración en los ejemplos se refiere al Esquema 1, donde $R_1, R_3, R_4, R_6-R_9 = H$, $R_{10} = Me$, $R_{11}-R_{14} = H$, a menos que se establezca otra cosa.

Ejemplo 1, cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildi-benzo[*bf*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $R_2 = C(O)CF_3$; $R_8 = CHO$)

Una solución agitada de 2-bromonitrobenceno (**1**) (301 g, 1.5 mol) y N-metilanilina (176.5 g, 1.65 mol) en tolueno (2.5 L) se desgasificó mediante burbujeo a través de N_2 durante 15 minutos. Carbonato de cesio (537 g, 1.65 mol), $Pd(OAc)_2$ (973 mg, 4.3 mmol) y rac-BINAP (15.1 g, 24.3 mmol) fueron entonces agregados, con agitación, y la reacción se calentó a $85^\circ C$ y se mantuvo durante 20 horas. La reacción se apagó con H_2O y los orgánicos se lavaron con HCl 6 M, luego H_2O y finalmente solución salina saturada y se secaron (Na_2SO_4). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (**2**) (341 g, 99%). Datos: $(m/z) = 229 (M+H)^+$.

A una solución agitada de (**2**) (100 g, 0.5 mol) en etanol (1 L) se agregó $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (451 g, 2.0 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución etanólica se partió en 4 porciones y cada una se vertió en una solución de NaOH 6M en H_2O (1 L). Esto se agitó hasta que la solución decoloró luego el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada y se secaron (Na_2SO_4). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (**3**) (78 g, 79%). Datos: $(m/z) = 199 (M+H)^+$.

Una solución agitada de (**3**) (78 g, 0.39 mol) en ácido fórmico (500 ml) se calentó hasta reflujo y se mantuvo durante 20 horas. El ácido fórmico se removió bajo presión reducida, y el aceite resultante se disolvió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con solución de $NaHCO_3$ en H_2O luego H_2O y finalmente solución salina saturada luego se secaron (Na_2SO_4). Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (**4**) (61 g, 69%). Datos: $(m/z) = 227 (M+H)^+$.

A una solución agitada de (**4**) (61 g, 270 mmol) en DCM (500 ml) PCl_5 (56.3 g, 270 mmol) se agregó en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se vertió en una solución de $NaHCO_3$ en H_2O (1 L). El pH de la mezcla de reacción se ajustó utilizando $NaHCO_3$ sólido hasta que éste fue básico en papel litmus. La capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en Et_2O . Una solución de HCl 6M en H_2O se agregó entonces al sistema agitado durante 30 minutos. La capa acuosa se separó, los orgánicos se lavaron dos veces con solución de HCl 6M en H_2O . Las fracciones acuosas se combinaron y se lavaron con Et_2O y se neutralizaron luego. El producto se extrajo en EtOAc y se lavó con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (**5**) (30 g, 54%). Datos: $(m/z) = 209 (M+H)^+$.

Una solución agitada de (**5**) (30 g, 144 mmol) en tolueno (350 ml) se enfrió a $0^\circ C$ y luego dieno de Danishefsky (24.8 g, 144 mmol) y $Yb(OTf)_3$ (4.47 g, 7.2 mmol) se agregaron. A la

solución se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó con HCl 0.1 M en H₂O. El agua se agregó y el producto se extrajo en tolueno. Los orgánicos se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) luego se concentraron bajo presión reducida para lograr 10,14b-dihidro-10-metil-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2(1H)ona, (47 g, crudo). Este compuesto se suspendió en etanol (1 L) luego NaBH₄ (21.8 g, 576 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Los orgánicos se evaporaron parcialmente bajo presión reducida y la suspensión resultante se vertió en una solución de NH₄Cl saturado en H₂O y el producto se extrajo en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr **(6)** (23.4 g, 58%). Datos: (m/z) = 281 (M+H)⁺.

Una solución agitada de **(6)** (10.0 g, 35.7 mmol) y trifenilfosfina (12.2 g, 46.4 mmol) en THF seco (150 ml) se enfriaron a 0°C y se agregó gota a gota diisopropilazodicarboxilato (9.2 ml, 46.4 mmol). Difenilfosforilazida (10.0 ml, 46.4 mmol) se agregó gota a gota, luego de enfriamiento fue removido. A la reacción se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr **(7)** (13.1 g, 100%). Datos: (m/z) = 306 (M+H)⁺.

A una solución agitada de **(7)** (10.9 g, 35.7 mmol) y trifenilfosfina (13.4 g, 51.1 mmol) en THF (150 ml) se agregó H₂O (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente luego se concentró bajo presión reducida para lograr **(8)** (35 g, crudo). Datos: (m/z) = 280 (M+H)⁺.

El material crudo de **(8)** se tomó en MeOH (400 ml), con agitación, luego trietilamina (19.4 ml, 140 mmol) y etiltrifluoroacetato (20.9 ml, 175 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se mantuvo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida luego se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : R₂ = COCF₃) (5.7 g, 58% para dos etapas). Datos: (m/z) = 376 (M+H)⁺.

Cloruro de óxalilo (436 µL, 5 mmol) se agregó gota a gota cuidadosamente, con agitación, a DMF (0.5 ml) a 0°C luego se mantuvo durante 25 minutos. Una solución de cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : R₂ = COCF₃) (400 mg, 1.07 mmol) en DMF (2 ml) se agregó gota a gota a la suspensión resultante y la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo durante 1.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó mediante adición gota a gota de solución de NaHCO₃ en H₂O. El producto se extrajo en EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. Luego el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : R₂ = COCF₃; R₈ = CHO) (130 mg, 30%). Datos: (m/z) = 404 (M+H)⁺. [La Cromatografía de

columna también logró cis-2,2,2-trifluoro-N-(6-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_6 = \text{CHO}$) (45 mg, 10%). Datos: (m/z) = 404 ($M+H$)⁺.

5 **Ejemplo 2**, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Una solución agitada de TFAA (188 μL , 1.33 mmol) y TBAN (406 mg, 1.33 mmol) en DCM (5ml) se enfrió a 0°C y se agitó durante 20 minutos luego se agregó gota a gota a una
10 solución de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$) (250 mg, 0.67 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a 0°C luego se apagó (a 0°C) con solución de NaHCO_3 en H_2O . Los orgánicos se separaron y se lavaron con H_2O luego solución salina saturada, luego se secaron (filtro PE) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó
15 mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$) (110 mg, 42%). Datos: (m/z) = 421 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 3, cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$)

20 Una solución agitada de (**6**) (12.7 g, 45.4 mmol) en acetona (175 ml) se enfrió a 0°C y se agregó en porciones N-bromosuccinimida (10.4 g, 58.4 mmol). A la solución se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción fue entonces apagada con solución de NaHCO_3 en H_2O y el producto se extrajo en EtOAc.
25 Los orgánicos se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (**6** : $R_8 = \text{Br}$) (11.0 g, 67%). Datos: (m/z) = 360 ($M+H$)⁺.

30 (**7** : $R_8 = \text{Br}$). Este compuesto se preparó, de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1 (vide infra). El producto no se purificó y así se llevó a través de la siguiente etapa crudo. Datos: (m/z) = 385 ($M+H$)⁺.

35 (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$) Este compuesto se preparó, de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1 (35% para tres etapas). Datos: (m/z) = 455 ($M+H$)⁺.

Una solución de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$) (2 g, 4.4 mmol) y CuCN (1 g, 11 mmol) de desgasificó al burbujear nitrógeno a durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calentó entonces a 200°C y se mantuvo durante 4 horas, con agitación. La reacción se apagó
40 entonces con solución de NH_4OH en H_2O y luego se filtró. El producto se extrajo en EtOAc y los orgánicos se lavaron con H_2O luego se secaron (Na_2SO_4). Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$) (1.1 g, 62%). Datos: (m/z) = 401 ($M+H$)⁺.
45

Ejemplo 4, cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{C}_7\text{N}_6\text{NO}$)

5

A una solución agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{CN}$) (900 mg, 2.25 mmol) en EtOH (50 ml) se agregó KOH 6N (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C y se mantuvo durante 1.5 horas utilizando un microondas (120W). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 2M en H₂O y los solventes se removieron mediante secado por congelamiento. El producto crudo se tomó en MeOH (50ml) luego se agregaron trietilamina (1.5ml, 10.8 mmol) y etil trifluoroacetato (1.4 ml, 11.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se mantuvo durante 3 horas luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se aisló mediante una extracción de ácido-base y la capa orgánica se lavó con H₂O, luego solución salina saturada, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para lograr el crudo (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{CO}_2\text{H}$) (737 mg, 78% durante 2 etapas). Datos: (m/z) = 420 (M+H)⁺.

10

15

20

25

A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{CO}_2\text{H}$) (30 mg, 0.72 mmol) en DMF (1 ml) se agregó TBTU (34.5 mg, 0.108 mmol) y DIPEA (68.3 µL, 0.360 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó entonces anilina (7.2 µL, 0.792 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La reacción se apagó con solución Na₂CO₃ en H₂O y el producto se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida luego el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna para lograr cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}$) (25 mg, 70%). Datos: (m/z) = 495 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 5, cis-2,2-dicloro-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCCl}_2; R_8 = \text{CN}$)

A una solución agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{CN}$) (900 mg, 2.25 mmol) en EtOH (50 ml) se agregó NaOH 2N (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas luego el producto se aisló mediante extracción ácido-base y la capa orgánica se lavó con H₂O luego solución salina saturada, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para lograr crudo (**8** : $R_8 = \text{CN}$) (687 mg, 100%). Datos: (m/z) = 305 (M+H)⁺.

35

40

Una solución agitada de (**8** : $R_8 = \text{CN}$) (20 mg, 0.066 mmol) y trietilamina (5.75 µL, 0.069 mmol) en DCM (0.5 ml) se enfrió a 0°C luego una solución de cloruro de dicloroacetilo (6 µL, 0.069 mmol) se agregó gota a gota. La reacción se agitó durante 2 horas luego se apagó con solución Na₂CO₃ en H₂O y el producto se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida entonces el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna para lograr cis-2,2-dicloro-N-(8-ciano-

45

1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCCl}_2; R_8 = \text{CN}$)(20 mg, 81%). Datos: (m/z) = 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 6, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$)

A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{Br}$)(5.16 g, 11.36 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1 g), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (0.2 g) y NaOBu^t (2.18 g, 22.7 mmol) en DME (150 ml) se agregó benzilamina (2.48 ml, 22.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75°C y se mantuvo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se apagó mediante la adición de EtOAc y solución NaHCO_3 en H_2O .

Los orgánicos se separaron y se lavaron con H_2O luego solución salina saturada, luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna para lograr (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{C}_7\text{H}_8\text{N}$)(4.51 g, 83%). Datos: (m/z) = 481 (M+H)⁺.

A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{C}_7\text{H}_8\text{N}$)(2.00 g, 4.16 mmol) en EtOH (35 ml) se agregó 10% pd/C (0.2 ml, 22.7 mmol) y HCl en dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se purgó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas bajo Hidrógeno (2 bar). La reacción se apagó mediante la adición de EtOAc y solución de NaHCO_3 en H_2O y se filtró (celita). Los orgánicos se separaron y se lavaron con H_2O luego solución salina saturada, luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{NH}_2$)(1.39 g, 86%). Datos: (m/z) = 391 (M+H)⁺.

Una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{NH}_2$) (250 mg, 0.643 mmol) y trietilamina (95 μL , 0.675 mmol) en DCM (7.5 ml) se enfriaron a 0°C y una solución de isobutirilcloruro (70 μL , 0.675 mmol) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora luego se apagó mediante la adición de EtOAc y solución de NaHCO_3 en H_2O . Los orgánicos se separaron y se lavaron con H_2O luego solución salina saturada, luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$)(208 mg, 70%). Datos: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 7, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{OS}$)

Este compuesto se preparó, de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo 6, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3; R_8 = \text{NH}_2$), para lograr, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-

fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{OS}$)(43%). Datos: (m/z) = 517 ($M+H$)⁺.

5 **Ejemplo 8**, etil cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxilato (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$)

10 Una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$)(500 mg, 1.10 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a -75°C y *n*-BuLi (1.44 ml 2.10 mmol) se agregaron gota a gota. Después de 5 minutos se agregó cloroformato (525 µL, 5.50 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a -75°C durante 1.5 horas. La reacción se apagó mediante adición gota a gota de H₂O y el producto se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr etil cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxilato (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$)(75 mg, 15%). Datos: (m/z) = 448 ($M+H$)⁺.

20 **Ejemplo 9**, cis-N-(7-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_7 = \text{Cl}$; $R_8 = \text{CN}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3, de (**8** : $R_7 = \text{Cl}$; $R_8 = \text{Br}$), para lograr, cis-N-(7-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_7 = \text{Cl}$; $R_8 = \text{CN}$)(40%). Datos: (m/z) = 435 ($M+H$)⁺.

25 **Ejemplo 10**, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

30 Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 2, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_{14} = \text{CH}_3$), para lograr, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$)(59%). Datos: (m/z) = 435 ($M+H$)⁺.

35 **Ejemplo 11**, cis-N-(14-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{Br}$)

40 Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 2, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_{14} = \text{Br}$), para lograr, cis-N-(14-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{Br}$)(45%). Datos: (m/z) = 500 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 12, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-14-(piridina-2-il)-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]-acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = 2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$)

45

A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{Br}$)(40 mg, 0.080 mmol) en tolueno (3 ml) se cargó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.5 mg, 0.005 mmol), yoduro de cobre (8.0 mg, 0.005 mmol), fluoruro de cesio (24 mg, 0.160 mmol) y 2-(tributilestanil)piridina (44 mg, 0.120 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C y se mantuvo durante 24 horas.

- 5 La reacción se apagó con solución de NaHCO_3 en H_2O y el producto se extrajo en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con H_2O luego solución salina saturada, luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-14-(piridina-2-il)-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]-acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = 2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (8 mg, 20%). Datos: (m/z) = 498 ($M+H$)⁺.
- 10

Ejemplo 13, cis-N-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$; $R_{14} = \text{CN}$)

- 15 Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{14} = \text{Br}$), para lograr, cis-N-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$; $R_{14} = \text{CN}$)(74%). Datos: (m/z) = 426 ($M+H$)⁺.

- 20 **Ejemplo 14**, (2 α ,4 α ,14 β)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]-acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$)

- Una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{Br}$) (405 mg, 0.865 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18.2 mg, 0.026 mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (342.6 mg, 0.101 mmol), AsPh_3 (17.7 mg, 0.058 mmol) y ácido piridino-4-borónico éster cíclico de 2,2-dimetilpropanodiol (456 mg, 2.38 mmol) en una mezcla 1:6 de agua:dioxano (3.5 ml) se calentó a 30 W a 150°C en el microondas durante 15 minutos. La reacción se apagó con una solución NaHCO_3 en H_2O y el producto se extrajo en DCM. Los orgánicos se lavaron con agua y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (2 α ,4 α ,14 β)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]-acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (342 mg, 85%). Datos: (m/z) = 467 ($M+H$)⁺.
- 25
- 30

- 35 **Ejemplo 15**, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenetanamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_5\text{S}$; $R_8 = \text{NO}_2$)
- Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 4, de (**8** : $R_8 = \text{NO}_2$), a cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenetanamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_5\text{S}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (75%). Datos: (m/z) = 449 ($M+H$)⁺.
- 40

Ejemplo 16, cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCHF}_2$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 4, de (8 : R₄ = CH₃; R₇ = Cl), para lograr, cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (9 : R₂ = COCHF₂; R₄ = CH₃; R₇ = Cl) (71%). Datos: (m/z) = 406 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 17, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N',N'-dimetilurea (9 : R₂ = COC₂H₆N; R₈ = NO₂)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (8 : R₈ = NO₂), para lograr cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N',N'-dimetilurea (9 : R₂ = COC₂H₆N; R₈ = NO₂) (54%). Datos: (m/z) = 396 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 18, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(1-(hidroxiimino)-etil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = 2-C₂H₄NO; R₁₄ = CH₃)

15

Una solución de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃, Ejemplo 21)(50 mg, 0.116 mmol), hidroxilamina.HCl (12 mg, 0.174 mmol) y trietilamina (1 gota) en THF (1 ml) se calentó a 50°C y se mantuvo durante 20 horas. Se agregó solución de NaHCO₃ en H₂O y el producto se extrajo en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con H₂O luego solución salina saturada, luego se secaron (Na₂SO₄). Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(1-(hidroxiimino)-etil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = 2-C₂H₄NO; R₁₄ = CH₃)(49 mg, 94%). Datos: (m/z) = 447 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 19, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-furan-3-carboxamida (9 : R₂ = COC₄H₃O; R₈ = NO₂)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (8 : R₈ = NO₂), para lograr cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-furan-3-carboxamida (9 : R₂ = COC₄H₃O; R₈ = NO₂) (45%). Datos: (m/z) = 419 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 20, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = 4-C₅H₄N)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (8 : R₈ = 4-C₅H₄N), para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = 4-C₅H₄N) (31%). Datos: (m/z) = 481 (M+H)⁺.

35

40

Ejemplo 21, cis-N-(8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 12, de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = CH₃), para lograr, cis-N-(8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-

10,14-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$; $R_{14} = \text{CH}_3$) (22%). Datos: (m/z) = 432 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 22, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-(metilito)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{S}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 4, de (**8** : $R_8 = \text{NO}_2$), para lograr, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-(metilito)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{S}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (25%). Datos: (m/z) = 413 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 23, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 12, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CH}_3$), para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$) (14%). Datos: (m/z) = 468 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 24, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)propionamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (**8** : $R_8 = \text{NO}_2$), para lograr, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)propionamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5$; $R_8 = \text{NO}_2$) (55%). Datos: (m/z) = 381 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 25, (2 α ,4 α ,14 $\beta\alpha$)-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, de (**8** : $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$), para lograr, (2 α ,4 α ,14 $\beta\alpha$)-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$) (62%). Datos: (m/z) = 408 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 26, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-metoxiacetamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (**8** : $R_8 = \text{NO}_2$), para lograr, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-metoxiacetamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (46%). Datos: (m/z) = 397 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 27, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$)

A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$, Ejemplo 3)(100 mg, 0.250 mmol) en DMF (2.5 ml) se cargó ácida de sodio (195 mg, 3.00 mmol) y cloruro de amonio (160 mg,

3.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 Vatios a 150°C en el microondas y se mantuvo durante 5 minutos. Se desarrollo una extracción ácido-base y el producto se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para producir un sólido (48 mg, 43%). El producto crudo (39 mg, 0.088 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de DMF : acetona (5 ml) luego bicarbonato de sodio (11.1 mg, 0.132 mmol) y yoduro de metilo (54.7 mg, 0.880 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. EtOAc se agregó luego y la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃N₄) (7 mg, 17%). Datos: (m/z) = 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 28, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(hidroxiimino)-etil]-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₄NO) Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 18, de (**9** : R₂ = COCF₃; R₈ = COCH₃), para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(hidroxiimino)-etil]-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₄NO) (55%). Datos: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 29, (2 α ,4 α ,14b α)-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (**9** : R₂ = COC₅H₆NO; R₄ = CH₃; R₇ = Cl)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (**8** : R₄ = CH₃; R₇ = Cl), para lograr, (2 α ,4 α ,14b α)-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (**9** : R₂ = COC₅H₆NO; R₄ = CH₃; R₇ = Cl)(15%). Datos: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 30, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-5-metilisoxazol-4-carboxamida (**9** : R₂ = COC₄H₄NO; R₈ = NO₂) Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 4, de (**8** : R₈ = NO₂), para lograr, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-5-metilisoxazol-4-carboxamida (**9** : R₂ = COC₄H₄NO; R₈ = NO₂) (27%). Datos: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 31, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9** : R₂ = COC₃H₃N₂S; R₈ = NO₂) Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (**8** : R₈ = NO₂), para lograr, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9** : R₂ = COC₃H₃N₂S; R₈ = NO₂) (72%). Datos: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 32, cis-N-(8-(6-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : R₂ = COCF₃; R₈ = C₆H₃N₂)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 12, de (9 : R₂ = COCF₃ R₈ = Br), para lograr, cis-N-(8-(6-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₆H₃N₂) (58%). Datos: (m/z) = 478 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 33, cis-N-[8-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O)

10 A una solución agitada de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN)(391 mg, 0.980 mmol) y trietilamina (212 µL, 1.51 mmol) en etanol (5 ml) se cargó clorhidrato de hidroxilamina (102 mg, 1.47 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo durante 24 horas. La mezcla de reacción se redujo mediante evaporación rotatoria para producir un aceite que se disolvió en DCM y se lavó con H₂O. Los orgánicos se secaron entonces (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite (420 mg, 100%). El producto
15 crudo (31 mg, 0.072 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) luego piridina (23 µL, 0.280 mmol) y cloruro de propionilo (12.5 µL, 0.140 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó
20 mediante HPLC de fase inversa para lograr cis-N-[8-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O) (6 mg, 18%). Datos: (m/z) = 472 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 34,** cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-hidroxipropanamida (9 : R₂ = COC₂H₅O; R₈ = NO₂)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (8 : R₈ = NO₂). El compuesto aislado se tomó entonces en EtOH y una solución al 8% de
30 NaOH se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mayoría del EtOH se removió bajo presión reducida. Luego se agregó H₂O y el producto se extrajo en DCM. Los orgánicos se lavaron entonces con solución salina saturada y se secaron (Na₂SO₄). Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr,
35 cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-hidroxipropanamida (9 : R₂ = COC₂H₅O; R₈ = NO₂) (49%). Datos: (m/z) = 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 35, cis-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₉ = Cl)

40

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3, de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₉ = Cl), para lograr, cis-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃ R₈ = CN R₉ = Cl) (60%). Datos: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 36, cis-N-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_7\text{N}_7\text{N}_2\text{O}_2$)

5 A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CHO}_2$, Ejemplo 4) (20 mg, 0.048 mmol) en DCM (0.5 ml) y DMF (2 gotas) se agregó una solución de cloruro de oxalilo (6.8 μL , 0.078 mmol) en DCM (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se removió entonces bajo presión reducida y el aceite resultante se disolvió en THF (0.5 ml). Trietilamina (7.3 μL , 0.052 mmol) se agregó
10 entonces y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (6.5 mg, 0.052 mmol) en THF (0.5 ml) se agregó entonces y a la mezcla de reacción se le permitió agitarse a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se apagó mediante la adición de solución de NaHCO_3 en H_2O y el producto se extrajo en EtOAc, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se
15 purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-N-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_7\text{N}_7\text{N}_2\text{O}_2$) (39%). Datos: (m/z) = 526 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 37,** cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CH}_2\text{NO}$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, de (**8** : $R_8 = \text{CH}_2\text{NO}$; $R_{14} = \text{CH}_3$), para lograr, cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CH}_2\text{NO}$; $R_{14} = \text{CH}_3$) (19%). Datos: (m/z) = 433 (M+H)⁺.
25

Ejemplo 38, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-(2-hidroxiacetil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$)

30 A una solución agitada de (**9** : 2- CF_3 ; 8- $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$)(660 mg, 1.58 mmol) en dioxano (20 ml) se cargó a una solución de bromo (68.4 μL , 1.58 mmol) en Et_2O (5 ml) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 30 horas. La reacción se apagó mediante la adición de solución de NaHCO_3 en H_2O y el producto se extrajo en EtOAc, se
35 secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_2\text{BrO}$) (350 mg, 45%). El producto (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_2\text{BrO}$) (170 mg, 0.343 mmol) se disolvió entonces en EtOH/ H_2O (85:15) (20 ml) y se agregó en forma de porciones formato de sodio (140 mg, 2.058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
40 temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se apagó mediante la adición de solución de NaHCO_3 en H_2O y el producto se extrajo en EtOAc, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-(2-hidroxiacetil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$)
45 (46 mg, 31%). Datos: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 39, cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$)

5 Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 36, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CHO}_2$, Ejemplo 4), para lograr, cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$) (27%). Datos: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 40,** cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(5-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$)

15 A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$)(391 mg, 0.980 mmol) y trietilamina (212 μL , 1.51 mmol) en etanol (5 ml) se cargó clorhidrato de hidroxilamina (102 mg, 1.47 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo durante 24 horas. La mezcla de reacción se redujo mediante evaporación rotatoria para producir un aceite que se disolvió en DCM y se lavó con H_2O . Los orgánicos se secaron entonces (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite (420 mg, 100%). El producto
20 crudo (60 mg, 0.140 mmol) se disolvió en piridina (1 ml) y cloruro de metoxiacetilo (25.5 μL , 0.280 mmol) se agregó entonces la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para lograr
25 cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(5-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$) (12 mg, 18%). Datos: (m/z) = 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 41, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(3-metoxi-piridin-5-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$)

30 Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe para 12, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$), para lograr, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(3-metoxi-piridina-5-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$) (54%). Datos: (m/z) = 483 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 42,** cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{12} = \text{CN}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 2, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_{12} = \text{CN}$), para lograr, cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{12} = \text{CN}$) (10%). Datos: (m/z) = 446 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 43,** cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{13} = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CN}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3, de (9 : R₂ = COCF₃; R₁₄ = CN), para lograr, cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₃ = Br; R₁₄ = CN) (33%). Datos: (m/z) = 548 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 44, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-metanosulfonamida (9 : R₂ = S(O)₂CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N)

10 A una solución agitada de (8 : R₈ = 4-C₅H₄N) (200 mg, 0.54 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó trietilamina (81 µL) y metanosulfonilcloruro (45 µL), manteniendo la temperatura 0°C durante el curso de la adición. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua y se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, solución salina y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto
15 crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-metanosulfonamida (9 : R₂ = S(O)₂CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N) (160 mg, 66%). Datos: (m/z) = 449 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 45**, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-cianodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N'-metil-N'-metoxiurea (9:R₂ = CO N(Me)OMe, R₈ = CN)

A una solución agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (4.36 g, 10.9 mmol) en EtOH (72 ml) se agregó NaOH 2N (19.2 ml). La mezcla de
25 reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, luego solución salina saturada, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para lograr crudo (8: R₈ = CN) (3.04 g, 92%). Datos: (m/z) = 305 (M+H)⁺.

30

A una solución agitada de (8: R₈ = CN) (200 mg, 0.658 mmol) en EtOAc (8 ml) se agregó una cantidad catalítica de carbón mineral activado y triclorometilcloroformato (94.8 µl, 0.197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de
35 reacción se filtró sobre dicalita y se concentró bajo presión reducida para lograr crudo (8: isocianato en la posición 2 (NCO), R₈ = CN) (217 mg, 100%). Datos: (m/z) = 331 (M+H)⁺.

A una solución agitada de (8: (NHR₂ = NCO, R₈ = CN) (54 mg, 0.164 mmol) en EtOAc (10 ml) se agregó una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (80 mg, 0.197 mmol) con trietilamina (23.7 µl, 0.197 mmol) en EtOAc (5 ml). La mezcla de reacción se
40 agitó a 50°C durante 2 días y luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y solución salina saturada, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para lograr después de la purificación (9: R₂ = CON(Me)OMe, R₈ = CN) (5.9 mg, 9.2%). Datos: (m/z) = 392 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 46** Actividad de unión del receptor Glucocorticoide

La afinidad de los compuestos se ensayo utilizando un kit de Ensayo Competidor del Receptor Glucocorticoide (PanVera®). Los componentes del kit se descongelaron desde – 80°C sobre hielo (Fluormona GS1, GR humano recombinante (GR)) o a temperatura ambiente (amortiguador que selecciona GR, péptido estabilizante y DTT). 10 mM de compuestos de ensayo fueron manualmente diluidos a 20µM luego serialmente diluidos a un rango de concentración final de 10µM a 0.1nM utilizando el BioMek 2000 (Beckman-Coulter) en una placa de 384 pozos de pared negra (Matrix Technologies). En el siguiente orden: fluormona GS1 (1nM de concentración final) se agrega a todos los pozos excluidos los pozos de control de amortiguador GR (4nM de concentración final) se agrega a todos los pozos excepto el mínimo y los pozos de control amortiguado, cortisol (10µM de concentración final) se agrega a los pozos de control GS1 de fluormona solamente, el amortiguador se agregó a todos los pozos a un volumen final de 40µl. La placa se cubrió e incubó a temperatura ambiente con agitación durante 90 minutos. Las lecturas se tomaron utilizando el Analizador (LJL) en modo de lectura de polarización de fluorescencia. La proporción MilliP se calcula de las lecturas cps obtenidas en paralelo y en modo perpendicular. El efecto porcentual del ligando de unión se calcula en cada concentración y curvas de dosis de respuesta se grafica permitiendo que el EC₅₀ sea calculado. Este se compara con el estándar conocido (11β,17β)-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)extra-4,9-dien-3-ona (CAS No. 189035-07-2), EC₅₀ = 10⁻⁸ M). Todos los compuestos ejemplificados tienen actividades de unión < 2 x 10⁻⁸ M.

Ejemplo 47 Respuestas funcionales in vitro

Para cuantificar la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión del gen inflamatorio in vitro, se evaluaron las respuestas de los compuestos en la línea celular humana U2OS que fue establemente transfectada con el ADN GR recombinante humano. Las células U2OS se estimularon con TNFα e IFNγ que conduce a la secreción de MCP-1 en el sobrenadante. La secreción de MCP-1 se cuantificó indirectamente mediante el uso de dos anticuerpos antihumano-MCP-1, uno marcado con Europio donador fluorescente, el segundo marcado con Aloficocianin aceptador fluorescente (APC). La secreción del MCP-1 en el sobrenadante es cuantificada al medir la longitud de onda de emisión de APC (665 nm) cuando el Europio es excitado a 340 nm. La capacidad de los compuestos (prednisolona o los compuestos de acuerdo con la fórmula I) para inhibir la expresión de MCP-1 se cuantificó y los valores EC₅₀ se calcularon. Los ejemplos 1, 2, 10, 11 y 14-24 mostraron un EC₅₀ de 0.2-2 nM mientras que el valor encontrado para prednisolona fue de 2 nM.

Ejemplo 48 Actividad antiinflamatoria in vivo

La potencia de los compuestos para inhibir la inflamación se cuantificó en un modelo en el cual se trataron ratones con lipopolisacárido (LPS). Los efectos antiinflamatorios se cuantificaron como la inhibición de TNFα inducida con LPS (S.R. Hyde & R.E. McCallum, Infection & Immunity, 60; 976-982 (1992)). Los ratones fueron tratados i.p. con 0.5 mg/kg de LPS. Los compuestos (prednisolona o los compuestos de acuerdo con la fórmula I)

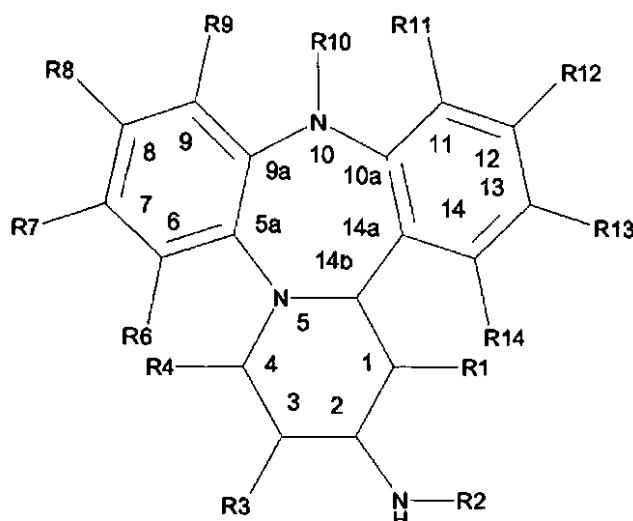
fueron dosificados sistemáticamente bien sea mediante administración oral o subcutánea a 1 hora antes de la inducción con LPS. Hora y media después de la inducción LPS, se recolectó suero y los ratones fueron sacrificados. Los niveles de TNF α en suero se cuantificaron utilizando un kit Elisa comercialmente disponible de acuerdo a las descripciones del abastecedor. Tanto la prednisolona así como también los compuestos de acuerdo con los ejemplos 2-7, 9 y 31, dependientes de dosis inhibieron el TNF α (ED₅₀: 0.5-20 mg/kg comparados con 0.5 para prednisolona).

Ejemplo 49 Actividad antiartrítica in vivo

La capacidad de los compuestos para inhibir la artritis se ensayó en un modelo de Artritis Inducido por Colágeno tipo II en ratones (D.E. Trentham et al. J Exp Med 146; 857-868 (1977)). En este modelo ratones Dbu/1 macho fueron inmunizados y reforzados (después de 3 semanas) con Colágeno. La artritis fue calificada como el hinchamiento de las garras. Los ratones que desarrollaron artritis se trataron durante 3 semanas con prednisolona o compuestos de acuerdo a la fórmula I, bien sea oralmente o subcutáneamente (el modelo terapéutico). Alternativamente, el tratamiento con prednisolona o los compuestos de acuerdo con la fórmula I, oralmente o subcutáneamente iniciaron antes del ataque de artritis (el modelo semi-terapéutico). En ambos modelos el terapéutico así como también el semi-terapéutico, se calificó el desarrollo adicional de artritis como el hinchamiento de la garra 3 veces una semana. Después de 3 semanas, los ratones fueron sacrificados. La potencia de los compuestos para inhibir la artritis se cuantificó como la capacidad para inhibir el hinchamiento de la garra. Tanto la prednisolona así como también los ejemplos (ejemplos 2-5) ensayados (a una dosis de 10 o 20 mg/kg) son capaces de inhibir significativamente la artritis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en donde

R₁ es H o alquilo(1-4C);

R₂ es -C(O)R₁₅ o -S(O)₂R₁₅

R₃ es H, alquilo(1-4C) o -OR₁₆

R₄ es H, alquilo(1-4C) o -OR₁₆

R₆ es H, -C(H)NOR₁₆;

R₇ es H, halógeno, ciano;

o R₇ es alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C) o alquinilo(2-6C), todos los tres opcionalmente sustituidos con OH, halógeno o NH₂;

o R₇ es -C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, -C(O)R₁₆, o -C(O)OR₁₆;

R₈ es H, ciano, halógeno, nitro;

o R₈ es alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C) o alquinilo(2-6C) o -O alquilo(1-6C), todos opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo o halógeno;

o R₈ es (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) o alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);

o R₈ es -C(H)NOR₁₆, -C(O)NHR₁₇, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, -NHS(O)₂R₂₁ o -C alquilo(1-4C)NOR₂₁;

R₉ es H, halógeno, ciano o alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido con halógeno;

R₁₀ es H o alquilo(1-4C);

R₁₁ es H;

R₁₂ es H, ciano o alquilo(1-4C);

R₁₃ es H, alquilo(1-4C), halógeno o formilo;

R₁₄ es H, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), alquenilo(2-6C), C(O)R₂₁ o (hetero)arilo;

R₁₅ es H;

o R₁₅ es alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), -O alquilo(2-6C), -O alquenilo(2-6C) o -O alquinilo(2-6C), todos opcionalmente sustituidos con uno o más OH, halógeno, ciano o (hetero)arilo;

o R₁₅ es (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C), halógeno, ciano, nitro o amino;

o R_{15} es NH_2 , (di)alquilamino(1-4C), alquil(1-4C)alcoxi-amino(1-4C), alquiltio(1-4C)alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);
 cada R_{16} es independientemente H, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C) o alquino(2-6C);
 R_{17} es H, alcoxi(1-4C) o cicloalquilo(3-6C);
 o R_{17} es alquilo(1-6C), opcionalmente sustituido con halógeno;
 o R_{17} es (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C)
 R_{18} es H, NH_2 , $-C(O)R_{21}$ o $-S$ alquilo(1-4C);
 o R_{18} es alquilo(1-4C), opcionalmente sustituido con OH, halógeno o ciano;
 R_{19} es H o alquilo(1-6C), opcionalmente sustituido con OH o halógeno y
 R_{20} es H, alquilo(1-6C) o alqueno(2-6C), ambos opcionalmente sustituidos con halógeno, $-O$ alquilo(1-6C), o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C) o halógeno;
 o R_{20} es cicloalquilo(3-6C) alcoxi(1-6C); alqueno(2-6C) o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C), NH_2 , $-NH$ alquilo(1-6C) o $-NH$ (hetero)arilo;
 cada R_{21} independientemente es H o alquilo(1-6C).

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en donde R_7 es H o halógeno u OR_{16} .
3. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-2 en donde R_7 es H.
4. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-3 en donde R_{10} es metilo.
5. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-4 en donde cada R_{16} es independientemente H o alquilo(1-6C).
6. Los compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1-5 en donde R_2 es $C(O)R_{15}$.
7. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-6 en donde R_{15} es alquilo(1-4C), opcionalmente sustituido con halógeno.
8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 en donde R_{15} es trifluorometilo.
9. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-8 en donde cada R_{21} es independientemente alquilo(1-4C).
10. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-8 en donde R_8 es H, halógeno, ciano, nitro, $C(O)R_{18}$, o $-NHC(O)R_{20}$;
 o R_8 es (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C) o (hetero)arilo.
11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 10 en donde R_8 es H, ciano, piridilo o nitro.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0038497

Bogotá D.C., Abril 25 de 2011 - 16:48:19

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431626576	25/04/2011	42.533.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081887- -00005-0000

Fecha: 2011-05-06 15:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 35

COLO: 00299-841-010-0

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 25 de 2011 - 16:48:26