



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081887- -00000-0000

Fecha: 2007-08-10 16:42:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folia: 107

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

14/sep/2007

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **N.V. ORGANON**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda.

Dirección: Kooterstraat 6,
5349 AB Oss,
Holanda

Domicilio: 5349 AB Oss,
Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Ralf PLATE**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

3. **Pedro Harold Han HERMKENS**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

5. **Rogier Christian BUIJSMAN**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

7. **Paolo Giovanni Martino CONTI**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

9. **Willem Hendrik Abraham DOKTER**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

2. **Guido Jenny Rudolf ZAMAN**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

4. **Christiaan Gerardus Johannes Maria JANS**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

6. **Adrianus Petrus Antonius DE MAN**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

8. **Scott James LUSHER**
N.V. Organon.
P.O. Box 20,
5340 BH Oss,
Holanda

A G K 31/551

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/050906

Publicación Internacional No. WO 2006/084917 A1

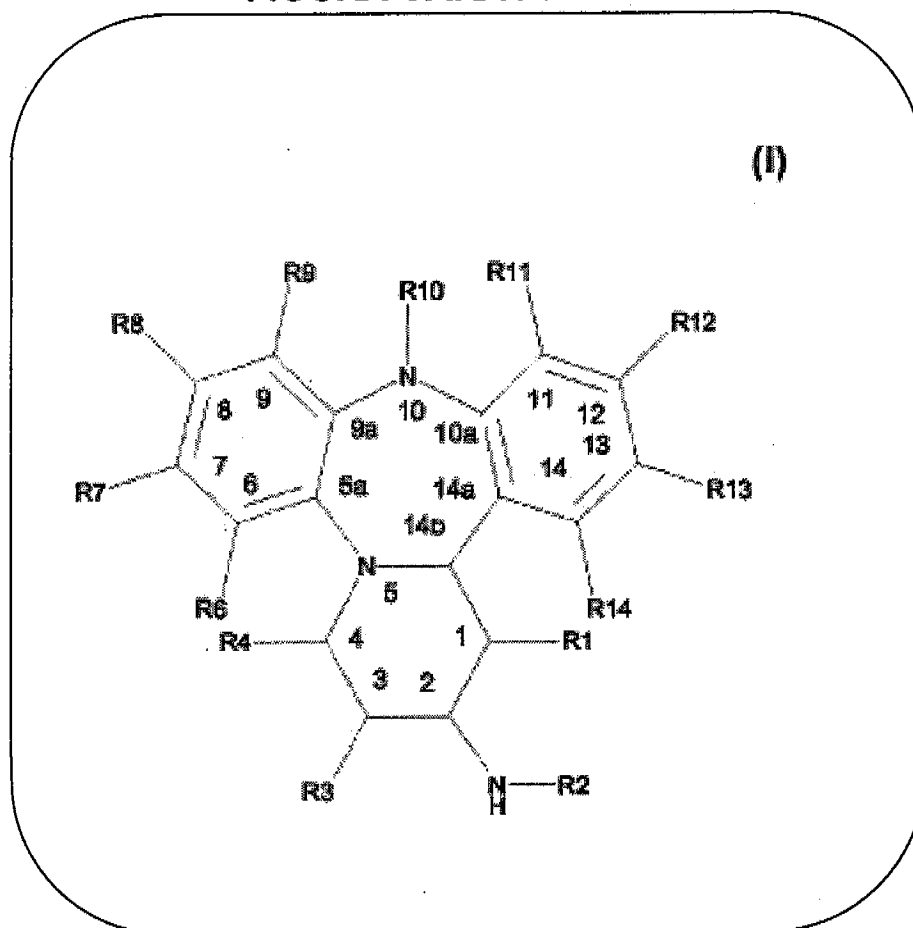
Fecha: 14 de febrero de 2006

Fecha: 17 de agosto de 2006

6	Título (54) <u>MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE NO ESTEROIDE</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/004</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>14 de febrero de 2005</u>
			(31) Número de Solicitud <u>05101086.6</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>07-61.633</u> Fecha: <u>31 de julio de 2007</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

4
4**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/084917 A1

Descripción:

Páginas 34 en el idioma original

Páginas 48 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Forma **PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de solicitante de **AKZO NOBEL N.V.** a la Sociedad **N.V. ORGANON**.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

1963
 1964
 1965
 1966
 1967
 1968
 1969
 1970
 1971
 1972
 1973
 1974
 1975
 1976
 1977
 1978
 1979
 1980
 1981
 1982
 1983
 1984
 1985
 1986
 1987
 1988
 1989
 1990
 1991
 1992
 1993
 1994
 1995
 1996
 1997
 1998
 1999
 2000
 2001
 2002
 2003
 2004
 2005
 2006
 2007
 2008
 2009
 2010
 2011
 2012
 2013
 2014
 2015
 2016
 2017
 2018
 2019
 2020
 2021
 2022
 2023
 2024
 2025
 2026
 2027
 2028
 2029
 2030
 2031
 2032
 2033
 2034
 2035
 2036
 2037
 2038
 2039
 2040
 2041
 2042
 2043
 2044
 2045
 2046
 2047
 2048
 2049
 2050
 2051
 2052
 2053
 2054
 2055
 2056
 2057
 2058
 2059
 2060
 2061
 2062
 2063
 2064
 2065
 2066
 2067
 2068
 2069
 2070
 2071
 2072
 2073
 2074
 2075
 2076
 2077
 2078
 2079
 2080
 2081
 2082
 2083
 2084
 2085
 2086
 2087
 2088
 2089
 2090
 2091
 2092
 2093
 2094
 2095
 2096
 2097
 2098
 2099
 2100
 2101
 2102
 2103
 2104
 2105
 2106
 2107
 2108
 2109
 2110
 2111
 2112
 2113
 2114
 2115
 2116
 2117
 2118
 2119
 2120
 2121
 2122
 2123
 2124
 2125
 2126
 2127
 2128
 2129
 2130
 2131
 2132
 2133
 2134
 2135
 2136
 2137
 2138
 2139
 2140
 2141
 2142
 2143
 2144
 2145
 2146
 2147
 2148
 2149
 2150
 2151
 2152
 2153
 2154
 2155
 2156
 2157
 2158
 2159
 2160
 2161
 2162
 2163
 2164
 2165
 2166
 2167
 2168
 2169
 2170
 2171
 2172
 2173
 2174
 2175
 2176
 2177
 2178
 2179
 2180
 2181
 2182
 2183
 2184
 2185
 2186
 2187
 2188
 2189
 2190
 2191
 2192
 2193
 2194
 2195
 2196
 2197
 2198
 2199
 2200
 2201
 2202
 2203
 2204
 2205
 2206
 2207
 2208
 2209
 2210
 2211
 2212
 2213
 2214
 2215
 2216
 2217
 2218
 2219
 2220
 2221
 2222
 2223
 2224
 2225
 2226
 2227
 2228
 2229
 2230
 2231
 2232
 2233
 2234
 2235
 2236
 2237
 2238
 2239
 2240
 2241
 2242
 2243
 2244
 2245
 2246
 2247
 2248
 2249
 2250
 2251
 2252
 2253
 2254
 2255
 2256
 2257
 2258
 2259
 2260
 2261
 2262
 2263
 2264
 2265
 2266
 2267
 2268
 2269
 2270
 2271
 2272
 2273
 2274
 2275
 2276
 2277
 2278
 2279
 2280
 2281
 2282
 2283
 2284
 2285
 2286
 2287
 2288
 2289
 2290
 2291
 2292
 2293
 2294
 2295
 2296
 2297
 2298
 2299
 2300
 2301
 2302
 2303
 2304
 2305
 2306
 2307
 2308
 2309
 2310
 2311
 2312
 2313
 2314
 2315
 2316
 2317
 2318
 2319
 2320
 2321
 2322
 2323
 2324
 2325
 2326
 2327
 2328
 2329
 2330
 2331
 2332
 2333
 2334
 2335
 2336
 2337
 2338
 2339
 2340
 2341
 2342
 2343
 2344
 2345
 2346
 2347
 2348
 2349
 2350
 2351
 2352
 2353
 2354
 2355
 2356
 2357
 2358
 2359
 2360
 2361
 2362
 2363
 2364
 2365
 2366
 2367
 2368
 2369
 2370
 2371
 2372
 2373
 2374
 2375
 2376
 2377
 2378
 2379
 2380
 2381
 2382
 2383
 2384
 2385
 2386
 2387
 2388
 2389
 2390
 2391
 2392
 2393
 2394
 2395
 2396
 2397
 2398
 2399
 2400
 2401
 2402
 2403
 2404
 2405
 2406
 2407
 2408
 2409
 2410
 2411
 2412
 2413
 2414
 2415
 2416
 2417

POWER OF ATTORNEY

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de
fábrica y de servicio, nombres comerciales y
enseñas.

J. N. H. de Carpentier Wolf

Proxynolone

Signature

TRANSMISION OFICIAL NO. 5
 FELIX GROOT
 INTERPRETE OFICIAL
 DELEGACION EN 210, APTIL 17, 19
 MINISTERIO DE JUSTICIA

LEGALIZATION

KINGDOM OF THE NETHERLANDS
Legalization inter alia ex
Section 59 Code of Commerce



I, Pierre Henri Marie KEESOM,
„Makelaar“ in Trade
Marks to the Court of
Appeal in Amsterdam,
do hereby certify:

W. van

the signatures in retro to be
of Mr. Jan WERKMAN and Mr.
Jan Hilbrand Hendrik de
CARPENTIER WOLF, procurists of
„Organon“.

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
ALCIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 215, ABRIL 17, 1988
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.



CONSULADO DE COLOMBIA

FECHA:

11 NOV. 1986

No. 1594

El suscrito, CONSUL DE COLOMBIA en LA HAYA-HOLANDA-

C E R T I F I C A:

1º. Que el señor PIERRE HENRI MARIE KEESOM-----
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha
allí indicada, las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES ANTE LA CORTE
DE APELACION DE HOLANDA-----

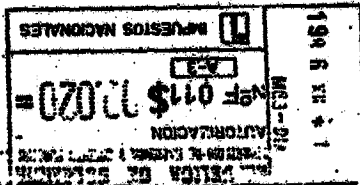
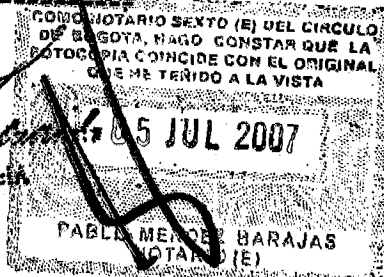
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son
los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2º. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía N.V. ORGANON--
----- existe legalmente,
que actualmente ejerce su objeto social y que el señor J. Werkman y J.H.H. DE
en su carácter de representantes oficiales-----
está autorizado para representarla en este acto.
Este certificado se relaciona con la parte formal del documento y el
suscrito no asume responsabilidad alguna por su contenido.

Hecho en La Haya, a los once(11) días del mes de Noviembre de milnovecientos
ochenta y seis(1986)-----



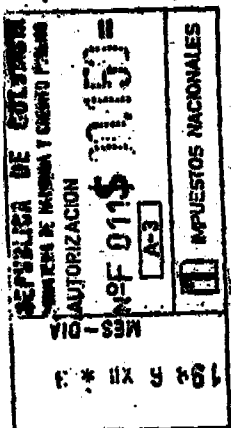
[Signature]
COMAR L. COLOMBIA
LA HAYA



CHARGE - ABOGADOS

121108

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
ALCIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 215, ABRIL 17, 1988
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.



TRADUCCION OFICIAL No. 281/86 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor lo mismo que la presente. ----- Autenticaciones que se hallan a continuación de un Poder, escrito en Inglés y en Español, otorgado por la sociedad N. V. ORGANON, a los doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER.

Dado y firmado el día 5 de noviembre de 1986, en Arnhem.

N. V. Organon

(firmado) (firma ilegible)

(firmado) (firma ilegible)

J. Werkman

J.H.H. de Carpentier Wolf

Apoderados

Al dorso, dice:

LEGALIZACION

Noviembre 6 de 1986

REINO DE LOS PAISES BAJOS

Legalización entre otros ex Sección 69 Código de Comercio.

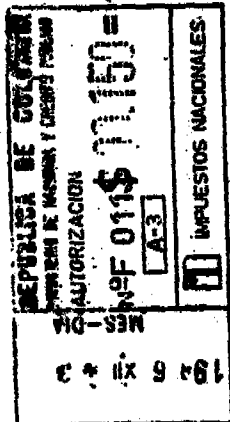
Yo, Pierre Henri Marie KEESOM, "Makelaar" (comerciante) en Marcas de la Corte de Apelaciones de Amsterdam, por el presente certifico que las firmas anteriores son las del señor Jan WERKMAN y del señor Jan Hilbrand Hendrik de CARPENTIER WOLF, procuradores de N.V. Organon.

(firmado) Keesom



En español, legalizaciones de la firma de Pierre Henri Marie Keesom, así como de la existencia legal de la sociedad N.V. Organon, y de las firmas de J. Werkman y J.H.H. de Carpentier Wolf, como sus representantes oficiales, hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de la República de Colombia, bajo el Número 184600, de fecha 2 de diciembre de 1986.

8



Adherida y debidamente anulada, estampilla del Servicio Exterior de Colombia, por un valor de Cinco pesos (\$5.00). Pagado el Impuesto de Timbre, por máquina registradora, por un valor de Veinte pesos (\$20.00).

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA del documento en referencia.
Bogotá, Diciembre 3 de 1986.

AG/c.

Alicia Groot

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2195, AER-L 17, 1987
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA QUE AUTORIZA ESTE DOCUMENTO Y QUE OICE Alicia Groot

ES AUTENTICA

BOGOTA D.C.

05 DIC 1986



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 JUL 2007

DEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1986 MAR 19 A 11:49

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
221719
CUA NMA APARECE EN EL
"BOGOTAN" O SEMPERNA
FUNDACIONES INDICADAS
CARLOS MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

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

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

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: N.V. ORGANON

Poder conferido el: 05-11-86

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

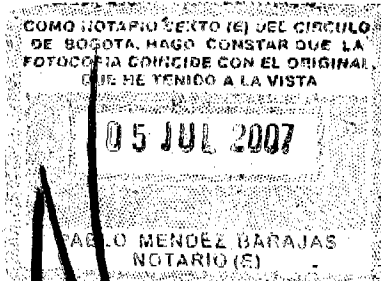
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén.



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**

10 JUN. 1998

Notario SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(n) personalmente,

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

quienes) exhibió(n) el/los

2877924

438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

880 = 832
31424

identificado(s) en Bogotá, y compareció(n) en el presente, en la cual se constató que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firmó esta.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, HAY QUE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL QUE SE PRESENTÓ A LA VISTA

01 JUL 2007

[Handwritten signature]

MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO (E)



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/084917 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/050906

(22) International Filing Date:

14 February 2006 (14.02.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

05101086.6 14 February 2005 (14.02.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **AKZO NOBEL N.V.** [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BM Arnhem (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PLATE, Ralf** [DE/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **ZAMAN, Guido, Jenny, Rudolf** [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **HERMKENS, Pedro, Harold, Han** [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **JANS, Christiaan, Gerardus, Johannes, Maria** [NL/NL];N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **BUIJSMAN, Rogier, Christian** [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **MAN, Adrianus, Petrus, Antonius** [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **CONTI, Paolo, Giovanni, Martino** [IT/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **LUSHER, Scott, James** [GB/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **DOKTER, Willem, Hendrik, Abraham** [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).(74) Agent: **VAN WEZENBEEK, P., M., G., F.**; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

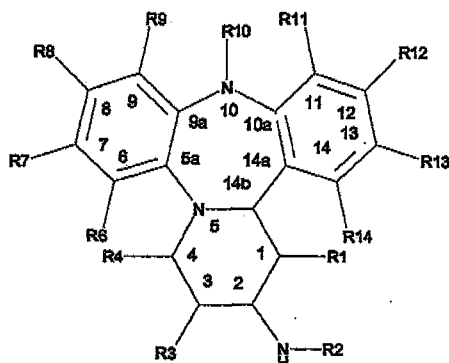
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: NON STEROIDAL GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS

(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds having general Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In this formula R₁ is H or (1-4C)alkyl; R₂ is -C(O)R₁₅ or -S(O)2R₁₅; R₃ is H, (1-4C)alkyl or -OR₁₆; R₄ is H, (1-4C)alkyl or -OR₁₆; R₅ is H or -C(H)NOR₁₆; R₆ is H or halogen, cyano; (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl, all three optionally substituted with OH, halogen or NH₂; -C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, -C(O)R₁₆, or -C(O)OR₁₆; R₇ is H, cyano, halogen, nitro; (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl or -O(1-6C)alkyl, all optionally substituted with amino, hydroxyl or halogen; (hetero)aryl, optionally substituted with cyano, halogen, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl; -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -C(O)NHR₁₇, -NHC(O)R₂₀, -C(1-4C)alkylNOR₂₁; -C(H)NOR₁₆, or -NHS(O)2R₂₁; R₈ is H, halogen, cyano or (1-4C)alkyl optionally substituted with halogen; R₉ is H or (1-4C)alkyl; R₁₀ is H; R₁₁ is H; R₁₂ is H, cyano or (1-4C)alkyl; R₁₃ is H, (1-4C)alkyl, halogen or formyl; R₁₄ is H, halogen, cyano, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, C(O)R₂₁ or (hetero)aryl; R₁₅ is H; (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl,(2-6C)alkynyl, -O(2-6C)alkyl, -O(2-6C)alkenyl or -O(2-6C)alkynyl, all optionally substituted with one or more OH, halogen, cyano or (hetero)aryl, (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl, halogen, cyano, nitro or amino, NH₂, (di)(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkyl(1-4C)alkoxyamine, (1-4C)alkyl hio(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl; R₁₆ is H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl; R₁₇ is H, (1-6C)alkyl, optionally substituted with halogen, (1-4C)alkoxy or (hetero)aryl, optionally substituted with halogen, (1-4C)alkyl or (1-25 4C)alkoxy; (3-6C)cycloalkyl or (hetero)aryl, optionally substituted with halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy; R₁₈ is H, NH₂, C(O)R₂₁ or (1-4C)alkyl, optionally substituted with OH, halogen, cyano or -S(1-4C)alkyl; R₁₉ is H or (1-6C)alkyl, optionally substituted with OH or halogen; R₂₀ is H, (1-6C)alkyl or (2-6C)alkenyl, both optionally substituted by halogen, O(1-6C)alkyl, (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl or halogen; (3-6C)cycloalkyl; (1-6C)alkoxy; (1-6C)alkenyloxy; or (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl; NH₂, -NH(1-6C)alkyl or -NH(hetero)aryl and R₂₁ is H or (1-6C)alkyl. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds and the use of these derivatives to modulate glucocorticoid receptor activity.

WO 2006/084917 A1

12
12

Non steroidal glucocorticoid receptor modulators

The present invention relates to glucocorticoid receptor modulating compounds as well as to the use of these compounds in therapy.

5

Intracellular receptors are a class of structurally related proteins involved in the regulation of gene proteins. Steroid receptors are a subset of these receptors, including the glucocorticoid receptor (GR), progesterone receptor (PR), androgen receptor (AR), estrogen receptor (ER), and mineralocorticoid receptor (MR). Regulation of a gene by
10 such receptors or factors requires the intracellular receptor and a corresponding ligand which has the ability to selectively bind to the receptor in a way that affects gene transcription.

The current steroidal glucocorticoid receptor modulators (glucocorticoids) like prednisolone a.o. are very effective anti-inflammatory agents that are currently used in
15 over 100 indications in the fields of Rheumatology, Hematology, Pulmology, Dermatology, Gastro-enterology, Endocrinology, Neurology, and Nephrology. Indications treated include Rheumatoid Arthritis (RA), Inflammatory Bowel Disease (IBD), Lupus, allergies, asthma, psoriasis and many others (J.D. Baxter, Advances in Internal Medicine 45; 317-349; 2000). Anti-inflammatory effects of these compounds
20 are thought to be mediated through an inhibition of the expression of pro-inflammatory mediators like adhesion molecules, cytokines, chemokines and enzymes by a mechanism that involves the interaction of the ligand-bound GR with transcription factors. This mechanism is referred to as transrepression (M. Karin, Cell 93;487-490; 1998).

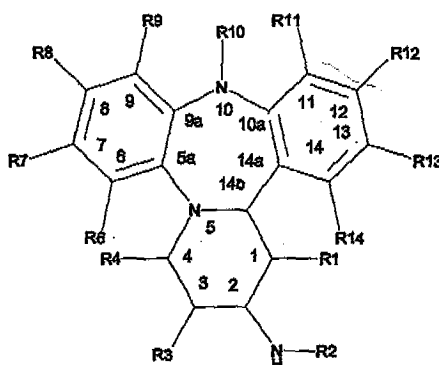
25

The use of current steroidal glucocorticoids is accompanied by metabolic and other side effects (e.g. diabetes, hypertension, osteoporosis, muscle wasting, a.o.). Part of these side effects are thought to be mediated through the direct interaction of the ligand bound GR to glucocorticoid responsive elements (GRE's) on the DNA of target genes
30 and the subsequent induction of gene expression (J.D. Baxter, Advances in Internal Medicine 45; 317-349; 2000; M. Karin, Cell 93;487-490; 1998). Another part of these side effects might be due to cross-reactivity with other steroidal receptors, like the mineralocorticoid (MR) or the progesterone receptor (PR).

Non-steroidal glucocorticoids have no molecular structural similarity with steroids and therefore one might also expect differences in physicochemical properties, pharmacokinetics (PK) parameters, tissue distribution (e.g. CNS versus peripheral) and more importantly non-steroidal glucocorticoids may show no/less cross-reactivity to other steroid receptors or may show no/less metabolic or other side effects.

The present invention provides non-steroidal compounds that modulate glucocorticoid receptor activity. More particularly, the present invention provides high affinity non-steroidal compounds for GR binding which show anti-inflammatory effects *in vitro* and *in vivo*. According to the present invention compounds are provided having a general formula I, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention provides non-steroidal compounds that modulate glucocorticoid receptor activity. More particularly, the present invention provides high affinity non-steroidal compounds which are agonists, partial agonists or antagonists of the glucocorticoid receptor. According to the present invention compounds are provided having a general formula I,



20

Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this Formula, the R groups have the following meanings:

- R₁ is H or (1-4C)alkyl;
- R₂ is -C(O)R₁₅ or -S(O)₂R₁₅
- 25 R₃ is H, (1-4C)alkyl or -OR₁₆
- R₄ is H, (1-4C)alkyl or -OR₁₆
- R₅ is H or -C(H)NOR₁₆;

- R₇ is H or halogen, cyano;
(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl, all three optionally substituted with OH, halogen or NH₂ ;
-C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, -C(O)R₁₆, or -C(O)OR₁₆;
- 5 R₈ is H, cyano, halogen, nitro;
(1-6C) alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl or -O(1-6C)alkyl, all optionally substituted with amino, hydroxyl or halogen;
(hetero)aryl, optionally substituted with cyano, halogen, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl;
- 10 -C(H)NOR₁₆, -C(O)NHR₁₇, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, -NHS(O)₂R₂₁; or -C(1-4C)alkylNOR₂₁;
R₉ is H, halogen, cyano or (1-4C)alkyl optionally substituted with halogen;
R₁₀ is H or (1-4C)alkyl;
R₁₁ is H;
- 15 R₁₂ is H, cyano or (1-4C)alkyl;
R₁₃ is H, (1-4C)alkyl, halogen or formyl;
R₁₄ is H, halogen, cyano, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, C(O)R₂₁ or (hetero)aryl;
R₁₅ is H;
(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, -O(2-6C)alkyl, -O(2-6C)alkenyl or -O(2-
- 20 6C)alkynyl, all optionally substituted with one or more OH, halogen, cyano or (hetero)aryl,
(hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl, halogen, cyano, nitro or amino NH₂, (di)(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkyl(1-4C)alkoxyamine, (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl;
- 25 R₁₆ is H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl;
R₁₇ is H,
(1-6C)alkyl, optionally substituted with halogen, (1-4C)alkoxy or (hetero)aryl, optionally substituted with halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy;
(3-6C)cycloalkyl or
- 30 (hetero)aryl, optionally substituted with halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy;
R₁₈ is H, NH₂, -C(O)R₂₁ or (1-4C)alkyl, optionally substituted with OH, halogen, cyano or -S(1-4C)alkyl;
R₁₉ is H or (1-6C)alkyl, optionally substituted with OH or halogen;
R₂₀ is H,
- 35 (1-6C)alkyl or (2-6C)alkenyl, both optionally substituted by halogen, O(1-6C)alkyl, (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl or halogen;
(3-6C)cycloalkyl; (1-6C)alkoxy; (1-6C)alkenyloxy; or

(hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl), NH₂, -NH(1-6C)alkyl or -NH(hetero)aryl;
and
R₂₁ is H or (1-6C)alkyl;

5

Thus, it has now been found, that the foregoing class of compounds according to Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, have glucocorticoid receptor modulatory activity.

- 10 The term (1-6C)alkyl as used in the definition of the invention means a branched or unbranched alkyl group having 1-6 carbon atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl and tert-butyl, pentyl and hexyl. Preferred are (1-4C)alkyl. The term (1-4C)alkyl as used in the definition of the invention means a branched or unbranched alkyl group having 1-4 carbon atoms, for example methyl, ethyl, propyl,
15 isopropyl, butyl, sec-butyl and tert-butyl. Preferred are methyl and ethyl. Most preferred is methyl.

The term (3-6C)cycloalkyl means a cyclic alkyl group having 3-6 carbon atoms.

The term halogen means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

- The term (2-6C)alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having 2-6
20 carbon atoms, such as ethenyl, 2-butenyl, pentenyl and hexenyl. Preferred are (2-4C)alkenyl.

The term (2-4C)alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having 2-4 carbon atoms, such as ethenyl and 2-butenyl.

- The term (2-6C)alkynyl means a branched or unbranched alkynyl group having 2-6
25 carbon atoms, such as ethynyl, propynyl, butyl, pentynyl and hexynyl. Preferred are (2-4C)alkynyl.

The term (2-4C)alkynyl means a branched or unbranched alkynyl group having 2-4 carbon atoms, such as ethynyl and propynyl.

- The term -O(1-6C)alkyl means (1-6C)alkyloxy wherein (1-6C)alkyl has the previously
30 defined meaning.

The term -O(2-6C)alkenyl means (2-6C)alkenyloxy wherein (2-6C)alkenyl has the previously defined meaning.

16
15

The term -O(2-6C)alkynyl means (2-6C)alkynyloxy wherein (2-6C)alkynyl has the previously defined meaning.

The term (1-4C)alkyloxy means an alkyloxy group having 1-4 carbon atoms, the alkyl moiety having the same meaning as previously defined. (1-2C)Alkyloxy groups are preferred.

The term (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl means a (1-4C)alkoxy attached to a (1-4C)alkyl group, both groups having the previously defined meanings.

The term (di)(1-4C)alkylamino means a amino moiety, with at least one, optionally two hydrogens replaced by a (1-4C) alkyl group as previously defined.

10 The term -S(1-4C)alkyl means a (1-4C)alkylthio group, the (1-4C)alkyl group having the previously identified meaning.

The term (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl means an (1-4C)alkylthio group attached to a (1-4C)alkyl group, both having the previously defined meanings.

The term aryl means 6 membered aromatic ring system.

15 The term heteroaryl means a 5 or 6 membered aromatic ring system containing at least one heteroatom selected from the group of N, O and S in a 5 membered ring and N in a 6 membered ring, such as pyridyl, pyrimidyl, tetrazolyl or thiadiazolyl.

The term (hetero)aryl means aryl or heteroaryl as defined above.

The term pharmaceutically acceptable salt represents those salts which are, within the scope of medical judgement, suitable for use in contact for the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. They may be obtained during the final isolation and purification of the compounds of the invention, or separately by reacting the free base function with a suitable mineral acid such as hydrochloric acid, phosphoric acid, or sulfuric acid, or with an organic acid such as for example ascorbic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, maleic acid, malonic acid, fumaric acid, glycolic acid, succinic acid, propionic acid, acetic acid, methanesulfonic acid, and the like. The acid function can be reacted with an organic or a mineral base, like sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide.

20
25
30

The compounds of the present invention possess at least two chiral carbon atoms and may therefore be obtained as pure enantiomers, or as a mixture of enantiomers, or as a mixture of diastereomers. Methods for obtaining the pure enantiomers are known in the art, e.g. crystallization of salts which are obtained from optically active acids and the racemic mixture, or chromatography using chiral columns. For separation of diastereomers, straight phase or reversed phase columns may be used.

The invention also relates to compounds according to Formula I wherein R_7 is H, halogen or $-OR_{16}$.

10 The invention also relates to compounds according to Formula I wherein R_2 is $C(O)R_{15}$.

In yet another aspect the invention relates to compounds according to Formula I wherein R_7 is H.

The invention further relates to those compounds wherein R_{10} in Formula I is methyl.

The invention also relates to those compounds wherein R_4 in Formula I is H or (1-4C)alkyl.

Another aspect of the invention concerns compounds according to Formula I wherein R_{16} is H or (1-6C)alkyl.

In another aspect the invention relates to compounds wherein R_{14} is (1-4C)alkyl.

In yet another aspect the invention relates to compounds wherein R_{15} is (1-4C)alkyl optionally substituted with halogen, cyano, nitro or amino.

In yet another aspect the invention relates to compounds wherein R_{15} is (1-4C)alkyl optionally substituted with halogen.

In yet another aspect the invention relates to compounds of Formula I wherein R_{15} is trifluoromethyl or (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl.

25 The invention also relates to compounds of Formula I wherein R_{15} is (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl.

In a further aspect R_{21} in the compounds according to Formula I is (1-4C)alkyl.

18
18

The invention also relates to compounds according to Formula I wherein R₈ is H, halogen, cyano, nitro, -C(O)R₁₈, -NHC(O)R₂₀ or (hetero)aryl, optionally substituted with cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl or (hetero)aryl).

The invention also relates to compounds according to Formula I wherein R₈ is H,
5 halogen, cyano, nitro, -C(O)R₁₈, -NHC(O)R₂₀ or (hetero)aryl, optionally substituted with cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl.

The invention furthermore relates to those compounds wherein R₈ is H, cyano, pyridyl or nitro.

In another aspect the invention relates to compounds wherein R₈ is cyano, pyridyl or
10 nitro. The invention also relates to compounds wherein R₈ is cyano.

In still another aspect the invention relates to compounds according to Formula I wherein R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ are H.

Yet another aspect of the invention concerns compounds wherein all specific definitions of the groups R₁ through R₂₁ as defined here above are combined in the
15 compound of formula I.

The invention also resides in compounds according to Formula I which are highly specific for the glucocorticoid receptor. Specificity can be determined by testing the compound as described further on for the glucocorticoid receptor, with other well-
20 known receptors such as progesterone receptor, androgen receptor, mineralocorticoid receptor or estrogen receptor.

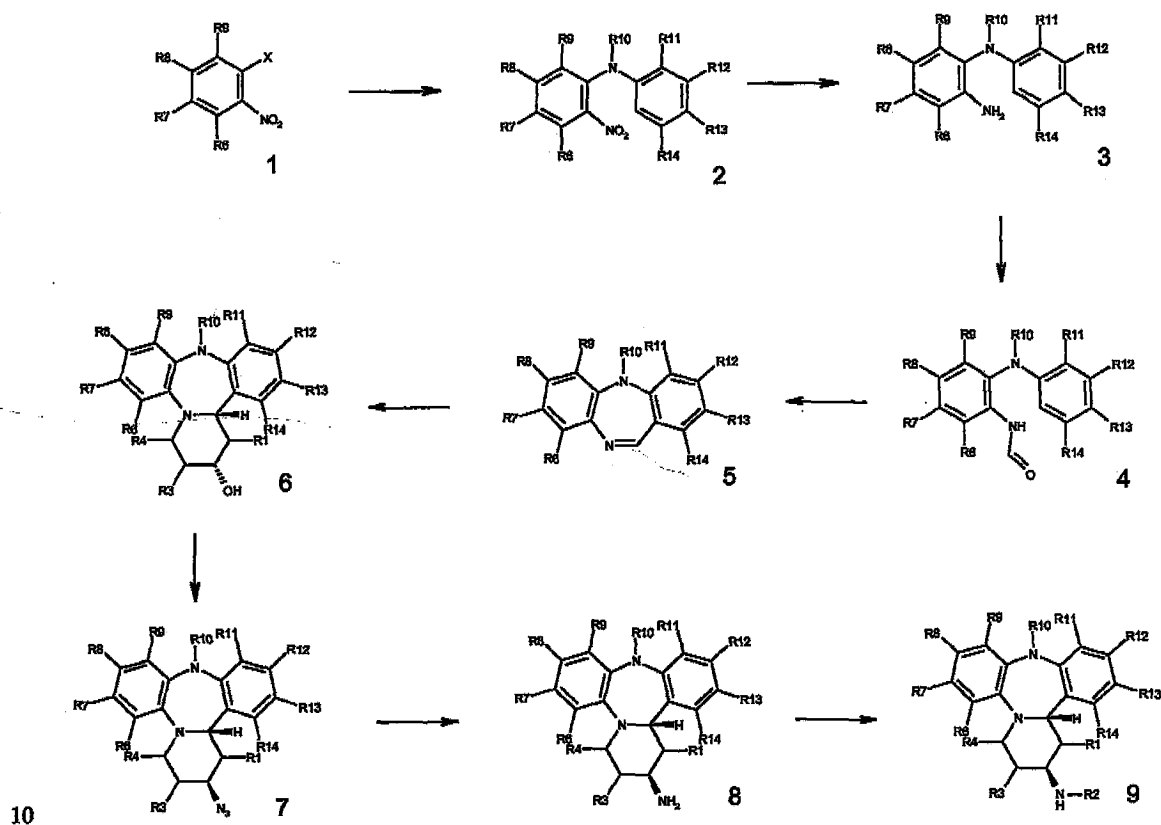
Synthesis:

25 The sequence of steps to synthesize the compounds of the present invention are described in Scheme 1.

The compounds of the present invention can be prepared by first coupling 2-halonitroaryls of general structure 1, in which X has the meaning previously defined for halogens, with (N-alkyl)aniline derivatives.

The above mentioned reaction is typically conducted at elevated temperature in the presence of potassium carbonate and with, or without, the use of an organic solvent. 2-halonitroaryls of general structure 1 are either commercially available or easily accessible via synthetic routes, which are well documented in the literature. This reaction is reported in the literature by G.W. Rewcastle, et. al. J. Med. Chem., 30, 1987, 843. Alternatively, these reactions can be carried out in the presence of caesium carbonate, palladium acetate and BINAP to afford an analogous product.

Scheme1



Compounds of general structure 2 can then be reduced to afford compounds of general structure 3.

The above mentioned reaction is typically conducted at ambient temperature in the presence of tin(II)chloride with an organic solvent then treated with hydroxide.

Compounds of general structure 3 can then be N-formylated to afford compounds of general structure 4.

20
20

The above mentioned reaction is typically conducted in refluxing formic acid, without the use of any organic solvent.

Compounds of general structure 4 can then be ring closed to form ring C and afford tricyclic compounds of general structure 5.

- 5 The above mentioned reaction is typically conducted at ambient temperature in the presence of phosphorous pentachloride, with the use of an organic solvent. Alternatively, these reactions can be carried out in the presence of polyphosphoric acid and phosphorous (V) trichloride oxide, without the use of any organic solvent, to afford the desired product.
- 10 Compounds of general structure 5 can then be reacted in a Hetero-Diels-Alder fashion to form the piperine ring and afford the tetracyclic compounds. These compounds can then be reduced in-situ to afford the tetracyclic alcohols of general structure 6, which are obtained mainly in the trans configuration.

- The Diels-Alder reaction is typically conducted at reduced temperature in the presence
- 15 of either trimethyl[(1-methylene-2-propenyl)oxy]silane, trimethyl[(1-methylene-2-butenyl)oxy]silane, or [(3-methoxy-1-methylene-2-propenyl)oxy]trimethylsilane (Danishefsky's diene) and ytterbium trifluoromethanesulfonate, with the use of an organic solvent. These crude products can then be reduced at ambient temperature in the presence of sodium borohydride, with the use of an organic solvent.

- 20 Compounds of general structure 6 can then be reacted under Mitsunobu conditions to afford azide compounds of general structure 7.

The above mentioned reaction is typically conducted at ambient temperature in the presence of triphenylphosphine, diisopropylazodicarboxylate and diphenylphosphoryl azide, with the use of an organic solvent.

- 25 Compounds of general structure 7 can then be reduced to afford the free amine compounds of general structure 8. This reaction is typically conducted at ambient temperature in the presence of triphenylphosphine and water, with the use of an organic solvent. These compounds can then be coupled by general procedures with carboxylic acid derivatives (acids, acid chlorides or esters) to afford the amide products 9.

30

Compounds 6, 8 and 9 are the key intermediate compounds in the formation of all other compounds disclosed within. Functionality of these key intermediates can be achieved by selection of the appropriate starting materials, or by halogenation, nitration, formylation, etc. and then further modified by the methods described within (e.g.

Buchwald, Suzuki, Stille, aromatic substitution, etc.) to afford the desired entities 9 with the desired *cis* stereochemistry.

The compounds of the present invention possess at least two stereogenic carbon atoms and may therefore be obtained as pure enantiomers, as a mixture of enantiomers, or as a mixture of diastereoisomers. Generally these are isolated as a mixture of enantiomers. Diastereoisomers can be separated using straight phase or reversed phase chromatography. Methods for obtaining the pure enantiomers are well known in the art, e.g. chromatography using chiral columns.

10

Biological activity:

Methods to determine receptor binding as well as *in vitro* and *in vivo* assays to determine biological activity of the compounds are well known. In general, the expressed receptor is treated with the compound to be tested and binding, stimulation or inhibition of a functional response is measured.

To measure binding, isolated cytosol containing the expressed GR may be used. Radioactive or fluorescence labelled compounds may also be used. As reference compound, native hormone or other compounds binding to the receptor can be used. As an alternative, also competition binding assays can be performed. These binding assays can be either developed in house or might be purchased as commercially available binding assays (kits). Experimental methods to determine binding affinities are well known in the art.

For selecting GR modulators, compounds should bind with an affinity of $< 10^{-5}$ M to the receptor. More preferably, binding affinity is $< 10^{-7}$ M and most preferably, binding affinity is $< 10^{-8}$ M.

To measure a functional response, isolated DNA encoding the glucocorticoid receptor gene, preferably the human receptor, is expressed in suitable host cells, for instance in human osteoblastic U2OS cells.

Methods to construct recombinant glucocorticoid receptor-expressing cell lines are well known in the art. Expression of receptor is attained by expression of the DNA encoding the desired protein. Techniques for site directed mutagenesis, ligation of additional sequences, PCR and construction of suitable expression systems are all, by now, well known in the art. Portions or the entire DNA encoding the desired protein can be constructed synthetically using standard solid phase techniques, preferably to

include restriction sites for ease of ligation. Suitable control elements for transcription and translation of the included coding sequence can be provided to the DNA coding sequences. As is well known, expression systems are now available which are compatible with a wide variety of hosts, including prokaryotic hosts, such as bacteria, and eukaryotic hosts, such as yeast, plant cells, insect cells, mammalian cells, avian cells and the like.

In vitro, inflammation can be mimicked in a human cell line, stably transfected with human GR DNA that is stimulated to secrete cytokines, chemokines and other inflammatory mediators. Anti-inflammatory effects of compounds can be quantified by measuring inhibition of the inflammatory response in that cell line. By testing full dose response curves, EC_{50} values can be calculated for both compounds and a reference compound like prednisolone. EC_{50} values might be compared to the EC_{50} values obtained for prednisolone within the same cellular assay. Preferably compounds have EC_{50} values that are in the range of the EC_{50} obtained for prednisolone. More preferably, EC_{50} values are less than that obtained for prednisolone.

The skilled artisan will recognize that desirable EC_{50} values are dependent on the compound tested. For example, a compound with an EC_{50} , which is less than 10^{-5} M is, generally, considered a candidate for drug selection. Preferably this value is lower than 10^{-7} M. However, a compound which has a higher EC_{50} , but is selective for the particular receptor, may be even a better candidate.

In vivo, the anti-inflammatory effect of compounds can be tested in mice that are treated with lipopolysaccharide (LPS). Compounds can be administered systemically at or before the time of LPS treatment. Anti-inflammatory effects can be quantified as an inhibition of LPS-induced $TNF\alpha$ in the serum of mice or any other inflammatory cytokine or chemokine (S.R. Hyde & R.E. McCallum, Infection and Immunity, 60; 976-982 (1992)). The potency to inhibit arthritis could be tested in the mouse collagen type II-induced arthritis model (CIA) as the ability to inhibit paw swelling (D.E. Trentham et al. J Exp Med 146; 857-868 (1977)), or another arthritis model.

The invention thus also resides in a pharmaceutical composition comprising a compound or a salt thereof having the general formula I. Thus, the compounds according to formula I can be used in therapy.

Suitable administration routes for the compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, also referred to herein as the active ingredient are intramuscular injections, subcutaneous injections, intravenous injections or

intraperitoneal injections, oral and intranasal administration. Preferably, the compounds may be administered orally. The exact dose and regimen of administration of the active ingredient, or a pharmaceutical composition thereof, will necessarily be dependent upon the therapeutic effect to be achieved (e.g. treatment of asthma, R.A, 5 I.B.D) and may vary with the particular compound, the route of administration, and the age and condition of the individual subject to whom the medicament is to be administered. Generally, a therapeutically effective daily dose is from about 0.001 mg to about 15 mg/kg of body weight per day per compound of the invention; preferably, from about 0.1 mg to about 10 mg/kg of body weight per day; and most preferably, 10 from about 0.1 mg/kg to about 1.5 mg/kg of body weight per day. Some degree of routine dose optimization may be required to determine an optimal dosing level and pattern.

A further aspect of the invention resides in the use of the compounds according to Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for the preparation of 15 a medicament for all indications wherein the glucocorticoid receptor need to be modulated i.e. within the fields of Rheumatology, Hematology, Pulmology, Dermatology, Gastro-enterology, Endocrinology, Neurology or Nephrology that are currently treated with steroidal glucocorticoids like prednisolone. Most preferred is the field of Rheumatology, in particular e.g. rheumatoid arthritis.

20 The compounds of the present invention thus modulate glucocorticoid receptor activity and they can be used in the treatment of immunological and inflammatory diseases. In particular the compounds can be used to treat rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, and ankylosing spondylitis, dermatological diseases including psoriasis and pemphigus, allergic disorders including allergic rhinitis, atopic 25 dermatitis, and contact dermatitis, pulmonary conditions including asthma and chronic obstructive pulmonary disease, and other immune and inflammatory diseases including Crohn disease, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, autoimmune chronic active hepatitis, osteoarthritis, tendonitis, and bursitis. In addition, the compounds can be used to help prevent rejection of organs after organ transplantation.

30 More in particular the compounds can be used to treat rheumatoid arthritis, psoriasis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease, Crohn disease or ulcerative colitis and the compounds can be used to help prevent rejection of organs after organ transplantation.

The compounds according to the invention can thus be used in the treatment of these diseases. i.e. all diseases wherein the patient is in need of modulating the glucocorticoid receptor.

5 Examples

Example 1

NB: The numbering in the examples refers to Scheme 1, where $R_1, R_3, R_4, R_6-R_9 = H$, $R_{10} = Me$, $R_{11}-R_{14} = H$, unless stated otherwise.

Example 1, cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldi-
10 benzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : $R_2 = C(O)CF_3$; $R_8 = CHO$)

A stirred solution of 2-bromonitrobenzene (1) (301 g, 1.5 mol) and N-methylaniline (176.5 g, 1.65 mol) in toluene (2.5 L) was degassed by bubbling through N_2 for 15 minutes. Caesium carbonate (537 g, 1.65 mol), $Pd(OAc)_2$ (973 mg, 4.3 mmol) and rac-BINAP (15.1 g, 24.3 mmol) were then added, with stirring, and the reaction was heated
15 to 85°C and held for 20 hours. Reaction was quenched with H_2O and the organics washed with 6M HCl, then H_2O and finally saturated brine then dried (Na_2SO_4). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica to afford (2) (341 g, 99 %). Data: (m/z) = 229 (M+H)⁺.

20 To a stirred solution of (2) (100 g, 0.5 mol) in ethanol (1 L) was added $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (451 g, 2.0 mol) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The ethanolic solution was split into 4 portions and each was poured into 6M NaOH solution in H_2O (1 L). This was stirred until the solution discoloured then the product was extracted into EtOAc. The organic layers were combined and washed with
25 saturated brine then dried (Na_2SO_4). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica to afford (3) (78 g, 79 %). Data: (m/z) = 199 (M+H)⁺.

A stirred solution of (3) (78 g, 0.39 mol) in formic acid (500 ml) was heated to reflux and held for 20 hours. The formic acid was removed under reduced pressure, and the
30 resulting oil was dissolved in EtOAc. The organics were washed with $NaHCO_3$ solution in H_2O then H_2O and finally saturated brine then dried (Na_2SO_4). The organics

25
23

were concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica to afford (4) (61 g, 69 %). Data: (m/z) = 227 (M+H)⁺.

To a stirred solution of (4) (61 g, 270 mmol) in DCM (500 ml) PCl₅ (56.3 g, 270 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature then poured into NaHCO₃ solution in H₂O (1 L). The pH of the reaction mixture was adjusted using solid NaHCO₃ until it was basic to litmus paper. The organic layer was separated and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in Et₂O. A 6M HCl solution in H₂O was then added and the system stirred for 30 minutes. The aqueous layer was separated, the organics washed twice with 6M HCl solution in H₂O. The aqueous fractions were combined and washed with Et₂O then neutralised. The product was extracted into EtOAc and washed with saturated brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford (5) (30 g, 54 %). Data: (m/z) = 209 (M+H)⁺.

A stirred solution of (5) (30 g, 144 mmol) in toluene (350 ml) was cooled to 0°C then Danishefsky's diene (24.8 g, 144 mmol) and Yb(OTf)₃ (4.47 g, 7.2 mmol) were added. The solution was allowed to warm to ambient temperature and stir for 2 hours. The reaction was quenched with 0.1 M HCl in H₂O. Water was added and the product extracted into toluene. The organics were washed with saturated brine, dried (Na₂SO₄) then concentrated under reduced pressure to afford 10,14b-dihydro-10-methyl-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2(1H)one, (47 g, crude). This compound was suspended in ethanol (1 L) then NaBH₄ (21.8 g, 576 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 8 hours at ambient temperature. The organics were partly evaporated under reduced pressure and the resulting slurry was poured into saturated NH₄Cl solution in H₂O and the product was extracted into EtOAc. The organics were washed with saturated brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford (6) (23.4 g, 58 %). Data: (m/z) = 281 (M+H)⁺.

A stirred solution of (6) (10.0 g, 35.7 mmol) and triphenylphosphine (12.2 g, 46.4 mmol) in dry THF (150 ml) was cooled to 0°C and diisopropylazodicarboxylate (9.2 ml, 46.4 mmol) was added dropwise. Diphenylphosphorylazide (10.0 ml, 46.4 mmol)

was added dropwise, then the cooling was removed. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica to afford (7) (13.1 g, 100 %). Data: (m/z) = 306 (M+H)⁺.

- 5 To a stirred solution of (7) (10.9 g, 35.7 mmol) and triphenylphosphine (13.4 g, 51.1 mmol) in THF (150 ml) was added H₂O (2 ml). The reaction mixture was stirred for 24 hours at ambient temperature then concentrated under reduced pressure to afford (8) (35 g, crude). Data: (m/z) = 280 (M+H)⁺.

- The crude material of (8) was taken up in MeOH (400 ml), with stirring, then triethylamine (19.4 ml, 140 mmol) and ethyltrifluoroacetate (20.9 ml, 175 mmol) were
10 added and the reaction mixture was heated to 50°C and held for 3 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure then purified by column chromatography on silica to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : R₂ = COCF₃) (5.7 g,
15 58 % for two steps). Data: (m/z) = 376 (M+H)⁺.

- Oxalyl chloride (436 µL, 5 mmol) was carefully added dropwise, with stirring, to DMF (0.5 ml) at 0°C then held for 25 minutes. A solution of cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : R₂ = COCF₃) (400 mg, 1.07 mmol) in DMF (2 ml) was added dropwise to
20 the resulting suspension and the reaction mixture heated to 80°C and held for 1.5 hours. The reaction was cooled to ambient temperature and quenched by dropwise addition of NaHCO₃ solution in H₂O. The product was extracted into EtOAc, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Then the crude product was purified by column chromatography on silica to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formyl-
25 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CHO) (130 mg, 30 %). Data: (m/z) = 404 (M+H)⁺. [Column chromatography also afforded cis-2,2,2-trifluoro-N-(6-formyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₆ = CHO) (45 mg, 10 %). Data: (m/z) = 404 (M+H)⁺.]

Example 2, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$)

A stirred solution of TFAA (188 μL , 1.33 mmol) and TBAN (406 mg, 1.33 mmol) in DCM (5ml) was cooled to 0°C and stirred for 20 minutes then added dropwise to a solution of (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$) (250 mg, 0.67 mmol) in DCM (5 ml). The reaction mixture was stirred for 1.5 hours at 0°C then quenched (at 0°C) with NaHCO_3 solution in H_2O . The organics were separated and washed with H_2O then saturated brine, then were dried (PE-filter) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$) (110 mg, 42 %). Data: $(m/z) = 421$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 3, cis-N-(8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$)

A stirred solution of (**6**) (12.7 g, 45.4 mmol) in acetone (175 ml) was cooled to 0°C and N-bromosuccinimide (10.4 g, 58.4 mmol) was added portionwise. The solution was allowed to warm to ambient temperature and stir for 3 hours. The reaction was then quenched with NaHCO_3 solution in H_2O and the product was extracted into EtOAc. The organics were washed with saturated brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford (**6** : $R_8 = \text{Br}$) (11.0 g, 67 %). Data: $(m/z) = 360$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(**7** : $R_8 = \text{Br}$). This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 1 (vide infra). Product was not purified and thus carried through to next step crude. Data: $(m/z) = 385$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$) This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 1 (35 % for three steps). Data: $(m/z) = 455$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A solution of (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$) (2 g, 4.4 mmol) and CuCN (1 g, 11 mmol) was degassed by bubbling nitrogen through for 0.5 hours. The reaction mixture was then heated to 200°C and held for 4 hours, with stirring. The reaction was then quenched with NH_4OH solution in H_2O then filtered. The product was extracted into EtOAc and

the organics were washed with H₂O then dried (Na₂SO₄). The organics were concentrated under reduced pressure and the crude product purified by column chromatography on silica to afford cis-N-(8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (1.1 g, 62 %). Data: (m/z) = 401 (M+H)⁺.

Example 4, cis-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₇N₆NO)

10

To a stirred solution of cis-N-(8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (900 mg, 2.25 mmol) in EtOH (50 ml) was added 6N KOH (20 ml). The reaction mixture was heated to 120°C and held for 1.5 hours using a microwave (120W).

15 The reaction mixture was cooled to ambient temperature and neutralised with 2M HCl in H₂O and the solvents removed by freeze-drying. The crude product was taken up in MeOH (50ml) then triethylamine (1.5ml, 10.8 mmol) and ethyl trifluoroacetate (1.4 ml, 11.7 mmol) were added. The reaction mixture was heated to 50°C and held for 3 hours then cooled to ambient temperature. The product was isolated by an acid-base
20 extraction and the organic layer was washed with H₂O, then saturated brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford crude (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CO₂H) (737 mg, 78 % for 2 steps). Data: (m/z) = 420 (M+H)⁺.

To a stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CO₂H) (30 mg, 0.72 mmol) in DMF (1 ml) was added TBTU (34.5 mg, 0.108 mmol) and DIPEA (68.3 µL, 0.360 mmol) and
25 the mixture was stirred for 10 minutes. Aniline (7.2 µL, 0.792 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 70 hours. The reaction was quenched with Na₂CO₃ solution in H₂O and the product was extracted into DCM. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure then the crude product was purified by column chromatography to afford cis-1,2,3,4,10,14b-
30 hexahydro-10-methyl-N-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[b,f]pyrido[1,2-

d[1,4]diazepine-8-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₇H₅NO) (25 mg, 70 %).
Data: (m/z) = 495 (M+H)⁺.

- 5 **Example 5**, cis-2,2-dichloro-N-(8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo-
[b,f]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : R₂ = COCCl₂; R₈ = CN)
To a stirred solution of cis-N-(8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo-
[b,f]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ =
CN) (900 mg, 2.25 mmol) in EtOH (50 ml) was added 2N NaOH (12 ml). The reaction
10 mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours then the product was isolated by
an acid-base extraction and the organic layer was washed with H₂O then saturated
brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford crude (8 :
R₈ = CN) (687 mg, 100 %). Data: (m/z) = 305 (M+H)⁺.

- A stirred solution of (8 : R₈ = CN) (20 mg, 0.066 mmol) and triethylamine (5.75 μL,
15 0.069 mmol) in DCM (0.5 ml) was cooled to 0°C then a solution of dichloroacetyl
chloride (6 μL, 0.069 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 2 hours
then quenched with Na₂CO₃ solution in H₂O and the product was extracted into DCM.
The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure then
the crude product was purified by column chromatography to afford cis-2,2-dichloro-
20 N-(8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-
d][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : R₂ = COCCl₂; R₈ = CN) (20 mg, 81 %). Data: (m/z)
= 415 (M+H)⁺.

- Example 6**, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-(2,2,2-trifluoroacetyl-
25 amino)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-yl]-2-methylpropanamide (9 : R₂ =
COCF₃; R₈ = C₄H₈NO)

- To a stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br) (5.16 g, 11.36 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.1
g), 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (0.2 g) and NaOBu^t (2.18 g, 22.7 mmol) in DME
(150 ml) was added benzylamine (2.48 ml, 22.7 mmol) and the reaction mixture was
30 heated to 75°C and held for 20 hours. The reaction mixture was cooled to ambient
temperature and was quenched by the addition of EtOAc and NaHCO₃ solution in H₂O.

The organics were separated and washed with H₂O then saturated brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to afford (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₇H₅N) (4.51 g, 83 %). Data: (m/z) = 481 (M+H)⁺.

- 5 To a stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₇H₅N) (2.00 g, 4.16 mmol) in EtOH (35 ml) was added 10 % Pd/C (0.2 ml, 22.7 mmol) and HCl in dioxane (1 ml) and the reaction mixture was purged three times with nitrogen. The reaction mixture was stirred for 20 hours under Hydrogen (2 bar). The reaction was quenched by the addition of EtOAc and NaHCO₃ solution in H₂O and was filtered (celite). The organics were
10 separated and washed with H₂O then saturated brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂) (1.39 g, 86 %). Data: (m/z) = 391 (M+H)⁺.

- A stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂) (250 mg, 0.643 mmol) and
15 triethylamine (95 µL, 0.675 mmol) in DCM (7.5 ml) was cooled to 0°C and a solution of isobutyrylchloride (70 µL, 0.675 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred at 0°C for 1 hour then quenched by the addition of EtOAc and NaHCO₃ solution in H₂O. The organics were separated and washed with H₂O then saturated brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was
20 purified by column chromatography on silica to afford cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-yl]-2-methylpropanamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO) (208 mg, 70 %). Data: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

- 25 **Example 7**, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₄N₃OS)

- This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 6, from (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂), to afford, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-yl]-4-
30

34
21

methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{OS}$) (43 %).
Data: (m/z) = 517 (M+H)⁺.

Example 8, ethyl cis-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-
5 amino)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-8-carboxylate (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$)

A stirred solution of (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$) (500 mg, 1.10 mmol) in dry THF (10 ml) was cooled to -75°C and *n*-BuLi (1.44 ml 2.10 mmol) was added dropwise. After 5 minutes ethyl chloroformate (525 µL, 5.50 mmol) was added dropwise and the reaction
10 was stirred at -75°C for 1.5 hours. The reaction was quenched by dropwise addition of H₂O and the product was extracted into EtOAc. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford ethyl cis-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-8-carboxylate (9 :
15 $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) (75 mg, 15 %). Data: (m/z) = 448 (M+H)⁺.

Example 9, cis-N-(7-chloro-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo-
[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_7 = \text{Cl}$; $R_8 = \text{CN}$)

20 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from (8 : $R_7 = \text{Cl}$; $R_8 = \text{Br}$) to afford cis-N-(7-chloro-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_7 = \text{Cl}$; $R_8 = \text{CN}$) (40 %). Data: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

25

Example 10, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyl-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)- acetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 2, from
30 (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_{14} = \text{CH}_3$), to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyl-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-acetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$) (59 %). Data: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

32
32

Example 11, cis-N-(14-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-dibenzo-
[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ =
NO₂; R₁₄ = Br)

- 5 This compound was prepared, in the analogous manner as described in Example 2,
from (9 : R₂ = COCF₃; R₁₄ = Br), to afford cis-N-(14-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-
10-methyl-8-nitro-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-
trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = Br) (45 %). Data: (m/z) = 500
(M+H)⁺.

10

Example 12, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-14-
(pyridine-2-yl)-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ =
COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = 2-C₅H₄N)

- To a stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = Br) (40 mg, 0.080 mmol) in
15 toluene (3 ml) was charged PdCl₂(PPh₃)₂ (3.5 mg, 0.005 mmol), copper iodide (8.0 mg,
0.005 mmol), caesium fluoride (24 mg, 0.160 mmol) and 2-(tributylstannyl)pyridine
(44 mg, 0.120 mmol). The reaction mixture was heated to 120°C and held for 24
hours. The reaction was quenched with NaHCO₃ solution in H₂O and the product was
extracted into EtOAc. The organics were washed with H₂O then saturated brine, then
20 dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was
purified by column chromatography on silica to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-
[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-14-(pyridine-2-yl)-
dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄
= 2-C₅H₄N) (8 mg, 20 %). Data: (m/z) = 498 (M+H)⁺.

25

Example 13, cis-N-(8,14-dicyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]-
pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide(9, R₂ = COCF₃; R₈ = CN;
R₁₄ = CN)

- This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from
30 (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = Br), to afford cis-N-(8,14-dicyano-1,2,3,4,10,14b-
hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacet-
amide(9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₁₄ = CN) (74 %). Data: (m/z) = 426 (M+H)⁺.

33
33

Example 14, (2 α ,4 α ,14 β)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N)

- 5 A stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = Br) (405 mg, 0.865 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (18.2 mg, 0.026 mmol), K₃PO₄·7H₂O (342.6 mg, 0.101 mmol), AsPh₃ (17.7 mg, 0.058 mmol) and 2,2-dimethylpropanediol cyclic ester pyridine-4-boronic acid (456 mg, 2.38 mmol) in 1:6 mixture of water:dioxane (3.5ml) was heated at 30 Watt to 150°C in the microwave for 15 minutes. The reaction was quenched with
- 10 NaHCO₃ solution in H₂O and the product was extracted into DCM. The organics were washed with water and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford (2 α ,4 α ,14 β)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N)
- 15 (9 : R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N) (342 mg, 85 %). Data: (m/z) = 467 (M+H)⁺.

Example 15, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2-thiophenethanamide (9 : R₂ = COC₅H₅S; R₈ = NO₂)

- 20 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 4, from (8 : R₈ = NO₂), to cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2-thiophenethanamide (9 : R₂ = COC₅H₅S; R₈ = NO₂) (75 %). Data: (m/z) = 449 (M+H)⁺.

- 25 **Example 16,** cis-N-(7-chloro-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2-difluoroacetamide (9 : R₂ = COCHF₂; R₄ = CH₃; R₇ = Cl)

- This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 4, from (8, R₄ = CH₃ R₇ = Cl), to afford cis-N-(7-chloro-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2-difluoroacetamide (9 : R₂ = COCHF₂; R₄ = CH₃; R₇ = Cl) (71 %). Data: (m/z) = 406 (M+H)⁺.
- 30

34
34

Example 17, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-dibenzo[b,f]-pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-N',N'-dimethylurea (9 : R₂ = COC₂H₆N; R₈ = NO₂)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, from (8, R₈ = NO₂), to afford cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-dibenzo-
5 [b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-N',N'-dimethylurea (9 : R₂ = COC₂H₆N; R₈ = NO₂) (54 %). Data: (m/z) = 396 (M+H)⁺.

Example 18, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[(1-(hydroxyimino)-ethyl]-10,14-dimethyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ =
10 COCF₃; R₈ = 2-C₂H₄NO; R₁₄ = CH₃)

A solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃, Example 21) (50 mg, 0.116 mmol), hydroxylamine.HCl (12 mg, 0.174 mmol) and triethylamine (1 drop) in THF (1ml) was heated to 50°C and held for 20 hours. NaHCO₃ solution in H₂O was added and the product extracted into EtOAc. The organics were washed with H₂O, then
15 saturated brine, then dried (Na₂SO₄). The organics were concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[1-(hydroxyimino)ethyl]-10,14-dimethyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = CO-
CF₃; R₈ = 2-C₂H₄NO; R₁₄ = CH₃) (49 mg, 94 %). Data: (m/z) = 447 (M+H)⁺.

20

Example 19, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-furan-3-carboxamide (9 : R₂ = COC₄H₃O; R₈ = NO₂)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, from (8 : R₈ = NO₂), to afford cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-diben-
25 zo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-furan-3-carboxamide (9 : R₂ = COC₄H₃O; R₈ = NO₂) (45 %). Data: (m/z) = 419 (M+H)⁺.

Example 20, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = 4-
30 C₅H₄N)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, from (8 : R₈ = 4-C₅H₄N), to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-me-

thyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = 4-C₅H₄N) (31 %). Data: (m/z) = 481 (M+H)⁺.

Example 21, cis-N-(8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 12, from (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = CH₃), to afford cis-N-(8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃) (22 %). Data: (m/z) = 432 (M+H)⁺.

Example 22, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2-(methylthio)acetamide (9 : R₂ = COC₂H₅S; R₈ = NO₂)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 4, from (8, R₈ = NO₂), to afford cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2-(methylthio)acetamide (9 : R₂ = COC₂H₅S; R₈ = NO₂) (25 %). Data: (m/z) = 413 (M+H)⁺.

Example 23, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₃N₂; R₁₄ = CH₃)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 12, from (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = CH₃), to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₃N₂; R₁₄ = CH₃) (14 %). Data: (m/z) = 468 (M+H)⁺.

Example 24, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)propionamide (9, R₂ = COC₂H₅; R₈ = NO₂)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, from (8 : R₈ = NO₂), to afford cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo-

36
30

[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)propionamide (9, $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5$; $R_8 = \text{NO}_2$) (55 %). Data: (m/z) = 381 ($M+H$)⁺.

Example 25, (2 α ,4 α ,14 β)-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-
5 dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 1, from
(8 : $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$), to afford (2 α ,4 α ,14 β)-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,-
10,14b-hexahydro-4,10-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-
10 yl)acetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$) (62 %). Data: (m/z) = 408 ($M+H$)⁺.

Example 26, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido-
[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2-methoxyacetamide (9 : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, from
15 (8 : $R_8 = \text{NO}_2$), to afford , cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodi-
benzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2-methoxyacetamide (9 : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$;
 $R_8 = \text{NO}_2$) (46 %). Data: (m/z) = 397 ($M+H$)⁺.

Example 27, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyl-
20 2H-tetrazol-5-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$)

To a stirred solution of (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$, Example 3) (100 mg, 0.250 mmol)
in DMF (2.5 ml) was charged sodium azide (195 mg, 3.00 mmol) and ammonium
chloride (160 mg 3.00 mmol). The reaction mixture was heated at 20 Watt to 150°C in
25 the microwave and held for 5 minutes. An acid-base extraction was performed and the
product extracted into EtOAc. The organic layer was washed with water, dried
(Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to yield a solid (48 mg, 43 %). The
crude product (39 mg, 0.088 mmol) was dissolved in 1:1 mixture of DMF : acetone (5
ml) then sodium bicarbonate (11.1 mg, 0.132 mmol) and methyl iodide (54.7 mg, 0.880
30 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 24
hours. EtOAc was then added and the reaction mixture was washed with water, dried
(Na_2SO_4) then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by

column chromatography over silica to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$) (7 mg, 17 %). Data: (m/z) = 458 (M+H)⁺.

5

Example 28, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 18, from (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{COCH}_3$), to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)acetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$) (55 %). Data: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Example 29, (2 α ,4 α ,14 β α)-N-(7-chloro-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide (**9** : $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, from (**8** : $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$), to afford (2 α ,4 α ,14 β α)-N-(7-chloro-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyl-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide (**9** : $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$) (15 %). Data: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Example 30, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide (**9** : $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_4\text{NO}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 4, from (**8**, $R_8 = \text{NO}_2$), to afford cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide (**9** : $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_4\text{NO}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (27 %). Data: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

30

38
38

Example 31, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (9 : R₂ = COC₃H₃N₂S; R₈ = NO₂)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, (8 : R₈ = NO₂), to afford cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (9 : R₂ = COC₃H₃N₂S; R₈ = NO₂) (72 %). Data: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Example 32, cis-N-(8-(6-cyanopyridin-2-yl)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₆H₃N₂)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 12, (9, R₂ = COCF₃ R₈ = Br), to afford cis-N-(8-(6-cyanopyridin-2-yl)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₆H₃N₂) (58 %). Data: (m/z) = 478 (M+H)⁺.

Example 33 cis-N-[8-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O)

To a stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (391 mg, 0.980 mmol) and triethylamine (212 µL, 1.51 mmol) in ethanol (5 ml) was charged hydroxylamine hydrochloride (102 mg, 1.47 mmol) and the reaction mixture was heated to 80°C and held for 24 hours. The reaction mixture was reduced by rotary evaporation to yield an oil which was dissolved in DCM and washed with H₂O. The organics were then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to yield an oil (420 mg, 100%). The crude product (31 mg, 0.072 mmol) was dissolved in toluene (1 ml) then pyridine (23 µL, 0.280 mmol) and propionyl chloride (12.5 µL, 0.140 mmol) were added and the reaction mixture was heated at 120°C for 2 hours. The reaction mixture was washed with water, dried (Na₂SO₄) then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse phase HPLC to afford cis-N-[8-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]dia-

zepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}$) (6 mg, 18 %).
Data: (m/z) = 472 (M+H)⁺.

Example 34, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[b,f]pyrido-
5 [1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2-hydroxypropanamide (9 : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 5, from
(8 : $R_8 = \text{NO}_2$). The isolated compound was then taken up in EtOH and an 8% solution
of NaOH was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2
hours. Most of the EtOH was removed by under reduced pressure. H₂O was then added
10 and the product was extracted into DCM. The organics were then washed with
saturated brine and dried (Na₂SO₄). The organics were concentrated under reduced
pressure and the crude product was purified by column chromatography over silica to
afford cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[b,f]pyrido[1,2-
d][1,4]diazepin-2-yl)-2-hydroxypropanamide (9 : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (49 %).
15 Data: (m/z) = 397 (M+H)⁺.

Example 35, cis-N-(9-chloro-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo-
[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9, $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 =$
CN; $R_9 = \text{Cl}$)

20 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from
(9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_9 = \text{Cl}$), to afford cis-N-(9-chloro-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-
hexahydro-10-methyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-
trifluoroacetamide (9, $R_2 = \text{COCF}_3$ $R_8 = \text{CN}$ $R_9 = \text{Cl}$) (60 %). Data: (m/z) = 435
(M+H)⁺.

25

Example 36, cis-N-(5-methoxypyridin-3-yl)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-
(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxamide (9
: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_7\text{N}_7\text{N}_2\text{O}_2$)

To a stirred solution of (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CHO}_2$, Example 4) (20 mg, 0.048 mmol)
30 in DCM (0.5 ml) and DMF (2 drops) was added a solution of oxalyl chloride (6.8 μL ,
0.078 mmol) in DCM (0.5 ml). The reaction mixture was stirred for 1 hour at room
temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the resulting

oil was dissolved in THF (0.5 ml). Triethylamine (7.3 μ L, 0.052 mmol) was then added and the reaction mixture was cooled to 0°C. A solution of 5-amino-2-methoxypyridine (6.5 mg, 0.052 mmol) in THF (0.5 ml) was then added and the reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 20 hours. The reaction was quenched by addition of NaHCO₃ solution in H₂O and the product was extracted into EtOAc, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford cis-N-(5-methoxypyridin-3-yl)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₇N₇N₂O₂) (39 %). Data: (m/z) = 526 (M+H)⁺.

Example 37, cis-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CH₂NO; R₁₄ = CH₃)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 1, from (8 : R₈ = CH₂NO; R₁₄ = CH₃), to afford cis-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CH₂NO; R₁₄ = CH₃) (19 %). Data: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Example 38, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-(2-hydroxyacetyl)-10,14-dimethyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O₂)

To a stirred solution of (9 : 2-CF₃; 8-C₂H₃O) (660 mg, 1.58 mmol) in dioxane (20 ml) was charged a solution of bromine (68.4 μ L, 1.58 mmol) in Et₂O (5 ml) was added dropwise. The reaction mixture was heated to 40°C for 30 hours. The reaction was quenched by addition of NaHCO₃ solution in H₂O and the product was extracted into EtOAc, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₂BrO) (350 mg, 45 %). The product (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₂BrO) (170 mg, 0.343 mmol) was then dissolved in EtOH/H₂O (85:15) (20 ml) and sodium formate (140 mg, 2.058 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 hours. The reaction was quenched by addition of NaHCO₃

solution in H₂O and the product was extracted into EtOAc, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse phase HPLC to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-(2-hydroxyacetyl)-10,14-dimethyldibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = CO-
5 CF₃; R₈ = C₂H₃O₂) (46 mg, 31 %). Data: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

Example 39, cis-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-propyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO)

10 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 36, from (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CHO₂, Example 4), to afford cis-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-propyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepine-8-carboxamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO) (27 %). Data: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

15

Example 40, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O₂)

To a stirred solution of (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (391 mg, 0.980 mmol) and triethylamine (212 μ L, 1.51 mmol) in ethanol (5 ml) was charged hydroxylamine hydrochloride (102 mg, 1.47 mmol) and the reaction mixture was heated to 80°C and held for 24 hours. The reaction mixture was reduced by rotary evaporation to yield an oil which was dissolved in DCM and washed with H₂O. The organics were then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to yield an oil (420 mg, 100%). The
20 crude product (60 mg, 0.140 mmol) was dissolved in pyridine (1 ml) and methoxyacetyl chloride (25.5 μ L, 0.280 mmol) was added then the reaction mixture was heated at reflux for 3 hours. The reaction mixture was washed with water, dried (Na₂SO₄) then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse phase HPLC to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O₂) (12 mg, 18%). Data: (m/z) =
30 488 (M+H)⁺.

42
42

Example 41, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(3-methoxy-pyridin-5-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described for **12**, from (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$), to afford cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(3-methoxy-pyridine-5-yl)dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl]acetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$) (54 %). Data: (m/z) = 483 ($M+H$)⁺.

Example 42, cis-N-(12-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{12} = \text{CN}$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 2, from (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_{12} = \text{CN}$), to afford cis-N-(12-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{12} = \text{CN}$) (10 %). Data: (m/z) = 446 ($M+H$)⁺.

Example 43, cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{13} = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CN}$)

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_{14} = \text{CN}$) to afford cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10,14-dimethyldibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{13} = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CN}$) (33 %). Data: (m/z) = 548 ($M+H$)⁺.

Example 44, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-yl)-methanesulfonamide (**9** : $R_2 = \text{S(O)}_2\text{CH}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$)

To a stirred solution of (**8** ; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (200 mg, 0.54 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added triethylamine (81 μL) and methanesulphonylchloride (45 μL), maintaining the temperature at 0°C during the course of the addition. The reaction mixture was then stirred 2 hours at ambient temperature. The reaction was quenched with water and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, brine and

dried over magnesium sulphate. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica to afford cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)-dibenzo[b,f]pyrido-[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-methanesulfonamide (9 : $R_2 = S(O)_2CH_3$; $R_8 = 4-C_5H_4N$) (160 mg, 66 %). Data: (m/z) = 449 (M+H)⁺.

Example 45, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-cyanodibenzo[b,f]pyrido-[1,2-d][1,4]-diazepin-2-yl)-Nⁱmethyl-Nⁱmethoxyurea (9: $R_2 = CO N(Me)OMe$, $R_8 = CN$)

To a stirred solution of cis-N-(8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo-[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (9 : $R_2 = COCF_3$; $R_8 = CN$) (4.36 g, 10.9 mmol) in EtOH (72 ml) was added 2N NaOH (19.2 ml). The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature, then the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H₂O, then saturated brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford crude (8: $R_8 = CN$) (3.04 g, 92 %). Data: (m/z) = 305 (M+H)⁺.

To a stirred solution of (8: $R_8 = CN$) (200 mg, 0.658 mmol) in EtOAc (8 ml) was added a catalytic amount of activated charcoal and trichloromethylchloroformate (94.8 μ l, 0.197 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 hours. The reaction mixture was filtered over dicalite and concentrated under reduced pressure to afford crude (8: isocyanate on position 2 (NCO), $R_8 = CN$) (217 mg, 100 %). Data: (m/z) = 331 (M+H)⁺.

To a stirred solution of (8: (NHR₂ = NCO, $R_8 = CN$) (54 mg, 0.164 mmol) in EtOAc (10 ml) was added a solution of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (80 mg, 0.197 mmol) with triethylamine (23.7 μ l, 0.197 mmol) in EtOAc (5 ml). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 days and then poured in water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H₂O and saturated brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford after purification (9: $R_2 = CON(Me)OMe$, $R_8 = CN$) (5.9 mg, 9.2 %). Data: (m/z) = 392 (M+H)⁺.

44

Example 46 Glucocorticoid receptor binding activity

The affinity of compounds was tested using a Glucocorticoid Receptor Competitor Assay kit (PanVera®). Components of the kit were thawed from - 80°C on ice (Fluormone GS1, recombinant human-GR (GR)) or at room temperature (GR screening buffer, stabilising peptide and DTT). 10mM test compounds were manually diluted to 20µM then serially diluted to a final concentration range of 10µM to 0.1nM using the BioMek 2000 (Beckman-Coulter) into a black walled 384 well plate (Matrix technologies). In the following order: fluormone GS1 (1nM final concentration) is added to all wells excluding the buffer control wells, GR (4nM final concentration) is added to all wells except minimum and buffer control wells, cortisol (10µM final concentration) is added to fluormone GS1 control wells only, buffer is added to all wells to a final volume of 40µl. The plate is covered and incubated at room temperature with agitation for 90 minutes. Readings were taken using the Analyst (LJL) in fluorescence polarisation reading mode. The MilliP ratio is calculated from cps readings obtained in parallel and perpendicular mode. The percent effect of the bound ligand is calculated at each concentration and the dose response curves plotted allowing the EC₅₀ to be calculated. This is compared to the known standard (11β,17β)-11-(1,3-benzodioxol-5-yl)-17-hydroxy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-one (CAS No. 189035-07-2), EC₅₀ = 10⁻⁸ M). All compounds exemplified have binding activities < 2 x 10⁻⁸ M.

Example 47 Functional responses in vitro

To quantify the ability of compounds to inhibit inflammatory gene expression in vitro, responses of compounds were evaluated in the human cell line U2OS that was stably transfected with human recombinant GR DNA. U2OS cells were stimulated with TNFα and IFNγ which leads to the secretion of MCP-1 in the supernatant. Secretion of MCP-1 was quantified indirectly by the use of two anti-human-MCP-1 antibodies, one labeled with the fluorescent donor Europium, the second one labeled with the fluorescent acceptor Allophycocyanin (APC). Secretion of MCP-1 in supernatant is

quantified by measuring the emission wavelength of APC (665 nm) when Europium is excited at 340 nm. The ability of compounds (prednisolone or compounds according to formula I) to inhibit MCP-1 expression was quantified and EC₅₀ values were calculated. Examples 1, 2, 10, 11 and 14-24 showed an EC₅₀ of 0.2-2 nM whereas the value found for prednisolone was 2 nM.

Example 48 Anti-inflammatory activity in vivo

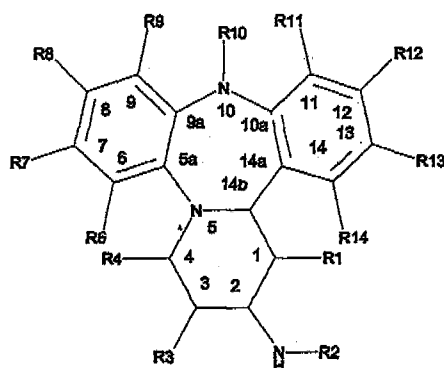
The potency of compounds to inhibit inflammation was quantified in a model in which mice were treated with lipopolysaccharide (LPS). Anti-inflammatory effects were quantified as inhibition of LPS-induced TNF α (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection & Immunity*, 60; 976-982 (1992)). Mice were treated i.p. with 0.5 mg/kg LPS. Compounds (prednisolone or compounds according to formula I) were dosed systemically by either oral or subcutaneous administration at 1 hour before the induction with LPS. 1½ hours after LPS induction, serum was collected and mice were sacrificed. TNF α levels in serum were quantified using a commercially available Elisa-kit according to the descriptions of the supplier. Both prednisolone as well as compounds according to examples 2-7, 9 and 31, dose-dependently inhibited TNF α (ED₅₀ : 0.5-20 mg/kg as compared to 0.5 for prednisolone).

Example 49 Anti-arthritis activity in vivo

The ability of compounds to inhibit arthritis was tested in a Collagen type II-Induced Arthritis model in mice (D.E. Trentham et al. *J Exp Med* 146; 857-868 (1977)). In this model male Dbu/1 mice were immunized and boosted (after 3 weeks) with Collagen. Arthritis is scored as swelling of paws. Mice that develop arthritis are treated for 3 weeks either with prednisolone or compounds according to formula I, either orally or subcutaneously (the therapeutic model). Alternatively, treatment with prednisolone or compounds according to formula I, either orally or subcutaneously starts before the onset of arthritis (the semi-therapeutic model). In both the therapeutic as well as the semi-therapeutic model, further development of arthritis is scored as paw swelling 3 times a week. After 3 weeks, mice are sacrificed. Potency of compounds to inhibit arthritis is quantified as the ability to inhibit paw swelling. Both prednisolone as well as the examples (examples 2-5) tested (at a dose of 10 or 20 mg/kg) are able to significantly inhibit arthritis.

Claims

1. A compound according to general formula I:



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R₁ is H or (1-4C)alkyl;

R₂ is -C(O)R₁₅ or -S(O)₂R₁₅;

R₃ is H, (1-4C)alkyl or -OR₁₆;

R₄ is H, (1-4C)alkyl or -OR₁₆;

R₆ is H, -C(H)NOR₁₆;

R₇ is H, halogen or cyano;

or R₇ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl, all three optionally substituted with OH, halogen or NH₂;

or R₇ is -C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, -C(O)OR₁₆ or -C(O)R₁₆;

R₈ is H, cyano, halogen or nitro;

or R₈ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl or -O(1-6C)alkyl, all optionally substituted with amino, hydroxyl or halogen;

or R₈ is (hetero)aryl, optionally substituted with cyano, halogen, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl;

or R₈ is -C(H)NOR₁₆, -C(O)NHR₁₇, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, -NHS(O)₂R₂₁ or -C(1-4C)alkylnor₂₁;

R₉ is H, halogen, cyano or (1-4C)alkyl optionally substituted with halogen

R₁₀ is H or (1-4C)alkyl;

R₁₁ is H;

R₁₂ is H, cyano or (1-4C)alkyl;

- R_{13} is H, (1-4C)alkyl, halogen or formyl;
 R_{14} is H, halogen, cyano, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, C(O) R_{21} or (hetero)aryl;
 R_{15} is H;
or R_{15} is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, -O(2-6C)alkyl, -O(2-6C)alkenyl or -O(2-6C)alkynyl, all optionally substituted with one or more OH, halogen, cyano or (hetero)aryl;
or R_{15} is (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl, halogen, cyano, nitro or amino;
or R_{15} is NH_2 , (di)(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkyl(1-4C)alkoxyamine, (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl;
each R_{16} independently is H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl;
 R_{17} is H, (1-4C)alkoxy or (3-6C)cycloalkyl;
or R_{17} is (1-6C)alkyl, optionally substituted with halogen;
or R_{17} is (hetero)aryl, optionally substituted with halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy.
 R_{18} is H, NH_2 , -C(O) R_{21} or -S(1-4C)alkyl;
or R_{18} is (1-4C)alkyl, optionally substituted with OH, halogen or cyano;
 R_{19} is H or (1-6C)alkyl, optionally substituted with OH or halogen, and
 R_{20} is H, (1-6C)alkyl or (2-6C)alkenyl, both optionally substituted with halogen, -O(1-6C)alkyl, or (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl or halogen;
or R_{20} is (3-6C)cycloalkyl (1-6C)alkoxy; (1-6C)alkenyloxy or (hetero)aryl, optionally substituted with (1-4C)alkyl, NH_2 , -NH(1-6C)alkyl or -NH(hetero)aryl;
each R_{21} independently is H or (1-6C)alkyl.
2. The compound according to claim 1 wherein R_7 is H or halogen or OR₁₆.
 3. The compound according to claims 1-2 wherein R_7 is H.
 4. The compound according to claims 1-3 wherein R_{10} is methyl.
 5. The compound according to claims 1-4 wherein each R_{16} is independently H or (1-6C)alkyl.
 6. The compounds according to claims 1-5 wherein R_2 is C(O) R_{15}

- 48
48
7. The compound according to claims 1-6 wherein R₁₅ is (1-4C)alkyl, optionally substituted with halogen.
 8. The compound according to claim 7 wherein R₁₅ is trifluoromethyl.
 9. The compound according to claims 1-8 wherein each R₂₁ is independently (1-4C)alkyl.
 10. The compound according to claims 1-8 wherein R₈ is H, halogen, cyano, nitro, C(O)R₁₈, or -NHC(O)R₂₀; or R₈ is (hetero)aryl, optionally substituted with cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl or (hetero)aryl.
 11. The compound according to claims 10 wherein R₈ is H, cyano, pyridyl or nitro.
 12. The compound of anyone of claims 1-10 for use in therapy.
 13. Use of the compound of claims 1-10 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for the manufacture of a medicament for patients in need of modulating the glucocorticoid receptor.
 14. Use of the compound of claims 1-10 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for the manufacture of a medicament to treat immunological and inflammatory diseases.
 15. Use of the compound of claims 1-10 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for the manufacture of a medicament in the field of rheumatology, hematology, pulmonology, dermatology, gastro-enterology, endocrinology, neurology or nephrology.

49
49**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 esteroides 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
20 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,
25 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).

El uso de glucocorticoides esteroides 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 esteroides, como el mineralcorticoide (MR) o el receptor de progesterona (PR).

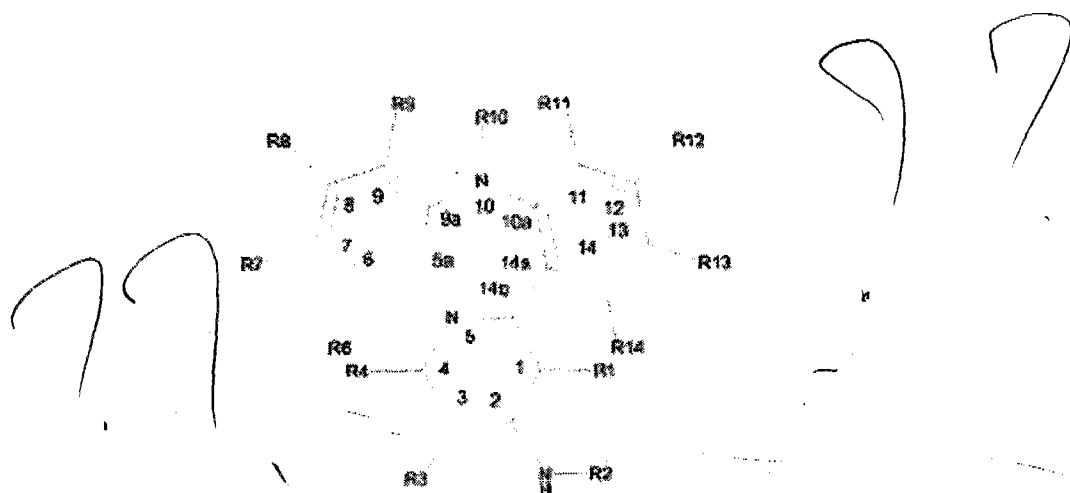
Los glucocorticoides no esteroides no tienen una similitud estructural molecular con los esteroides y por lo tanto uno también podría esperar diferencias en las propiedades fisicoquímicas, parámetros farmacocinéticos (PK), distribución de tejido (por ejemplo, SNC versus periférico) y de manera más importante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

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 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.

81
51

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

5 invención se suministran compuestos que tienen una fórmula general I,



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

10 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

15 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;

20 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;

82
52

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

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

5 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;

10 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,

15 (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 alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);

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

R₁₇ es H,

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

cicloalquilo(3-6C) o

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

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

25 halógeno, ciano o -S alquilo(1-4C);

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

R₂₀ es H,

53
53

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; cicloalquilo(3-6C); alcoxi(1-6C); alqueno(1-6C); o

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

5 -NH(hetero)arilo;

y

R₂₁ es H o alquilo(1-6C);

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

10 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

15 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.

20

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

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

25

89
54

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, butililo, 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.

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

20

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.

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,
5 opcionalmente dos hidrógenos reemplazados por un grupo alquilo(1-4C) como se definió previamente.

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

10

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.

15

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.

20

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

El término sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con tejidos
25 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 aceptables son bien conocidas en la técnica. Ellas

56
56

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, 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.

10

Los compuestos de la presente invención poseen al menos dos átomos de carbono quiral y pueden por lo tanto se 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 fase directa o columnas de fase inversa se pueden utilizar.

15

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

20

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

25

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

SA
SX

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

- 5 La invención también se relaciona con aquellos compuestos en donde R_4 en la Fórmula I 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).

10

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

- 15 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.

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

- 20 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).

- 25 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).

La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en
5 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.

La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en
10 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).

La invención se relaciona adicionalmente con aquellos compuestos en donde R_8
15 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.

20

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
25 definiciones específicas de los grupos R_1 a R_{21} como se definieron aquí anteriormente se combinan en el compuesto de fórmula I.

89
59

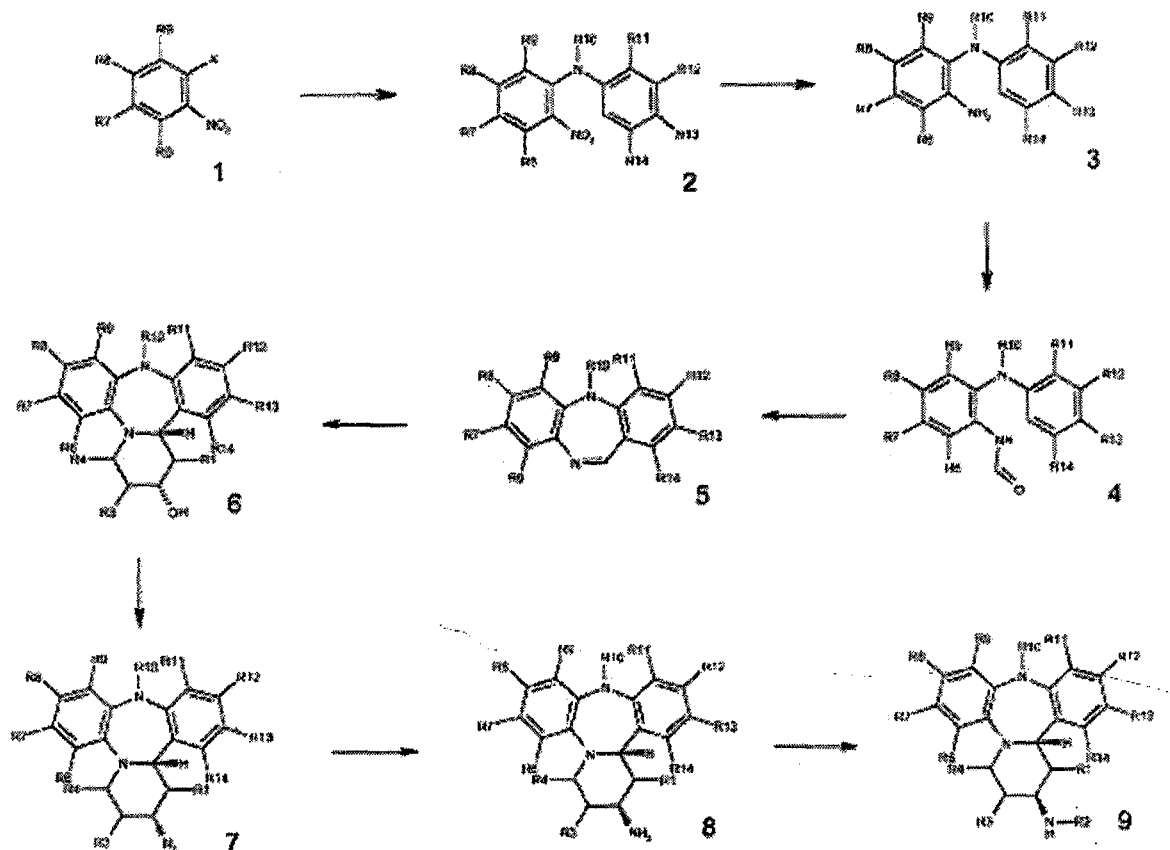
La invención también reside en compuestos de acuerdo con la Fórmula I que son altamente específicos para el receptor glucocorticoide. La especificidad se puede determinar mediante el ensayo del compuesto como se describió adicionalmente o para el receptor glucocorticoide, con otros receptores bien conocidos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

Síntesis:

10 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.

60
60**Esquema 1**

- 5 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
10 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.

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

61
b2

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.

- 5 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 lograr el producto deseado.

10

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

15 principalmente en la configuración trans.

- 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
- 20 Danishefsky) y trifluorometanosulfonato de iterbio, con el uso de un solvente orgánico. Estos productos crudos se pueden entonces reducir a temperatura ambiente en la presencia de borohidruro de sodio, con el uso de un solvente orgánico.

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

62
62

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

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

- 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
- 15 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.

- 20 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
- 25 inversa. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía que utiliza columnas quirales.

63
63**Actividad Biológica:**

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.

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.

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.

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.

64
64

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
5 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 adecuados para la
10 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
15 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
20 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
25 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.

- 5 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.

- 10 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
- 15 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.

- 20 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
- 25 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

66
66

- 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
- 5 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
- 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.
- 15 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,
- 20 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
- 25 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

6X
6X

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
5 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.

- 10 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.
- 15 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

20

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-
25 benzo[bf]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9 : R_2 = C(O)CF₃; R_8 = CHO)

68
68

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 N₂ 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
5 agitación, y la reacción se calentó a 85°C y se mantuvo durante 20 horas. La reacción se apagó con H₂O y los orgánicos se lavaron con HCl 6 M, luego H₂O y finalmente solución salina saturada y se secaron (Na₂SO₄). 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) =
10 229 (M+H)⁺.

A una solución agitada de (2) (100 g, 0.5 mol) en etanol (1 L) se agregó SnCl₂·2H₂O (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
15 en una solución de NaOH 6M en H₂O (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 (Na₂SO₄). 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%).
20 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
25 lavaron con solución de NaHCO₃ en H₂O luego H₂O y finalmente solución salina saturada luego se secaron (Na₂SO₄). Los orgánicos se concentraron bajo presión

b9
b2

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) PCl₅ (56.3 g, 270
5 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 NaHCO₃ en H₂O (1 L). El pH de la mezcla de reacción se ajustó utilizando NaHCO₃ 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 Et₂O. Una solución de HCl 6M
10 en H₂O 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 H₂O. Las fracciones acuosas se combinaron y se lavaron con Et₂O y se neutralizaron luego. El producto se extrajo en EtOAc y se lavó con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El
15 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°C y luego dieno de Danishefsky (24.8 g, 144 mmol) y Yb(OTf)₃ (4.47 g, 7.2 mmol) se
20 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,
25 (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

20
20

reducida y la suspensión resultante se vertió en una solución de NH_4Cl saturado en H_2O y el producto se extrajo en EtOAc. 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
5 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
10 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: $(m/z) = 306 (M+H)^+$.

15

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 H_2O (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: $(m/z) = 280 (M+H)^+$.

20

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
25 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-

27
71

il)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$)(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
5 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** : $R_2 = \text{COCF}_3$)(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
10 reacción se enfrió a hasta temperatura ambiente y se apagó mediante adición gota
a gota de solución de NaHCO_3 en H_2O . El producto se extrajo en EtOAc, se secó
(Na_2SO_4) 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-
15 d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CHO}$)(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:
 $(m/z) = 404$ $(M+H)^+$.

20

Ejemplo 2, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodi-
benzo[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)
25 en DCM (5ml) se enfrió a 0°C y se agitó durante 20 minutos luego se agregó gota
a gota a una 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

72
72

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 mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
5 metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NO}_2$) (110 mg, 42%). Datos: $(m/z) = 421 (\text{M}+\text{H})^+$.

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** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CN}$)

10

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
15 producto se extrajo en EtOAc. 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** : $\text{R}_8 = \text{Br}$) (11.0 g, 67%). Datos: $(m/z) = 360 (\text{M}+\text{H})^+$.

20 (**7** : $\text{R}_8 = \text{Br}$). 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: $(m/z) = 385 (\text{M}+\text{H})^+$.

(**9** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{Br}$) Este compuesto se preparó, de una manera análoga a
25 como se describe en el Ejemplo 1 (35% para tres etapas). Datos: $(m/z) = 455 (\text{M}+\text{H})^+$.

23

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 entonces con solución de NH_4OH en H_2O y luego se filtró. El

5 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

10 $\text{cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida}$ (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$) (1.1 g, 62%). Datos: $(m/z) = 401 (M+H)^+$.

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

15

A una solución agitada de $\text{cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida}$ (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

20 utilizando un microondas (120W). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 2M en H_2O 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

25 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 H_2O , luego solución salina saturada, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo

29
24

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: $(m/z) = 420 (M+H)^+$.

A una solución agitada de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CO}_2\text{H}$) (30 mg, 0.72 mmol) en
5 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 Na_2CO_3 en H_2O y el producto se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión
10 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: $(m/z) = 495 (M+H)^+$.

15 **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 H_2O luego solución salina saturada, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo
20 presión reducida para lograr crudo (**8** : $R_8 = \text{CN}$) (687 mg, 100%). Datos: $(m/z) = 305 (M+H)^+$.

28
25

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 Na_2CO_3 en H_2O y el producto se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) 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-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)⁺.

10

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** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$)

15 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
20 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)⁺.

25

76
75

A una solución agitada de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₇H₈N)(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
5 adición de EtOAc y solución de NaHCO₃ en H₂O y se filtró (celita). Los orgánicos se separaron y se lavaron con H₂O luego solución salina saturada, luego se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice para lograr (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂)(1.39 g, 86%). Datos: (m/z) = 391 (M+H)⁺.

10

Una solución agitada de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂) (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
15 solución de NaHCO₃ en H₂O. Los orgánicos se separaron y se lavaron con H₂O luego solución salina saturada, luego se secaron (Na₂SO₄) 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
20 (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO)(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 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₄N₃OS)

25

Este compuesto se preparó, de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo 6, de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂), para lograr, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-

77
27

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** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{OS}$)(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
15 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-
25 hexahidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-tricluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_7 = \text{Cl}$; $R_8 = \text{CN}$)(40%). Datos: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

28
28

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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

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)⁺.

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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = \text{Br}$)

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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{14} = 2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$)

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. La reacción se apagó con 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) 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-
5 metil-8-nitro-14-(piridina-2-il)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]-acetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = 2-C₅H₄N) (8 mg, 20%). Datos: (m/z) = 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 13, cis-N-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
10 metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₁₄ = CN)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3, de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = 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-
15 trifluoroacetamida (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₁₄ = CN)(74%). Datos: (m/z) = 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 14, (2α,4α,14bα)-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 : R₂ =
20 COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N)

Una solución agitada de (9 : R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = Br) (405 mg, 0.865 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (18.2 mg, 0.026 mmol), K₃PO₄·7H₂O (342.6 mg, 0.101 mmol), AsPh₃ (17.7 mg, 0.058 mmol) y ácido piridino-4-borónico éster cíclico de 2,2-
25 dimetilpropanodiol (456 mg, 2.38 mmol) en una mezcla 1:6 de agua:dioxano (3.5 ml) se calentó a 30 Vatios a 150°C en el microondas durante 15 minutos. La reacción se apagó con una solución NaHCO₃ en H₂O 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 : R₂ = COCF₃;

5 R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N) (342 mg, 85%). Datos: (m/z) = 467 (M+H)⁺.

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 : R₂ = COC₅H₅S; R₈ = NO₂)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo

10 4, de (8 : R₈ = NO₂), 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 : R₂ =

COC₅H₅S; R₈ = NO₂) (75%). Datos: (m/z) = 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 16, cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-

15 dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (9 : R₂ =

COCHF₂; R₄ = CH₃; R₇ = 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-

20 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)⁺.

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

25 = 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-

81

dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N',N'-dimetilurea (9 : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_6\text{N}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (54%). Datos: (m/z) = 396 (M+H)⁺.

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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = 2\text{-C}_2\text{H}_4\text{NO}$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

Una solución de (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$; $R_{14} = \text{CH}_3$, 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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = 2\text{-C}_2\text{H}_4\text{NO}$; $R_{14} = \text{CH}_3$)(49 mg, 94%). Datos: (m/z) = 447 (M+H)⁺.

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 : $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_3\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

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-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-furan-3-carboxamida (9 : $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_3\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (45%). Datos: (m/z) = 419 (M+H)⁺.

82
82

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** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (**8** : $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$), 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** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (31%). Datos: $(m/z) = 481 \text{ (M+H)}^+$.

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** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

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-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: $(m/z) = 432 \text{ (M+H)}^+$.

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: $(m/z) = 413 \text{ (M+H)}^+$.

83
83

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: $(m/z) = 468 \text{ (M+H)}^+$.

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: $(m/z) = 381 \text{ (M+H)}^+$.

Ejemplo 25, (2 α ,4 α ,14b α)-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 ,14b α)-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: $(m/z) = 408 \text{ (M+H)}^+$.

84
BU

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 : R₂ = COC₂H₅O; 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)-2-metoxiacetamida (9 : R₂ = COC₂H₅O; R₈ = NO₂) (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 : R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃N₄)

A una solución agitada de (9 : R₂ = COCF₃; R₈ = CN, Ejemplo 3)(100 mg, 0.250 mmol) en DMF (2.5 ml) se cargó ácido 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-

85
BT

il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$) (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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 18, de (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{COCH}_3$), 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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$) (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 : $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5, de (8 : $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$), 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 : $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$)(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 : $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_4\text{NO}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

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-

76
86

nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-5-metilisoxazol-4-carboxamida (9 : $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_4\text{NO}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (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 : $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

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)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-

carboxamida (9 : $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (72%). Datos: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 32, cis-N-(8-(6-cianopiridin-2-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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 12, de (9 : $R_2 = \text{COCF}_3$ $R_8 = \text{Br}$), 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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2$) (58%). Datos: (m/z) = 478 (M+H)⁺.

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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}$)

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

27
8x

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 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 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)⁺.

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-hidroxiopropanamida (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 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, 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-

88
88

hidroxipropanamida (**9** : $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (49%). Datos: $(m/z) = 397$ $(M+H)^+$.

Ejemplo 35, cis-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-
5 dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9** : $R_2 =$
 COCF_3 ; $R_8 = \text{CN}$; $R_9 = \text{Cl}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo
3, de (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_9 = \text{Cl}$), 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-
10 trifluoroacetamida (**9** : $R_2 = \text{COCF}_3$ $R_8 = \text{CN}$ $R_9 = \text{Cl}$) (60%). Datos: $(m/z) = 435$
 $(M+H)^+$.

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** : $R_2 =$
15 COCF_3 ; $R_8 = \text{C}_7\text{N}_7\text{N}_2\text{O}_2$)

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
20 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 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
25 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

89
80

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)⁺.

5

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 10 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)⁺.

15 **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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$)

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 (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 secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre 25 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 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (85:15) (20 ml) y se agregó en forma de porciones formato de sodio

90
90

(140 mg, 2.058 mmol). La mezcla de reacción se agitó 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 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** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$) (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** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 36, de (**9** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CHO}_2$, 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** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$) (27%). Datos: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

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** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$)

A una solución agitada de (**9** : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CN}$)(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

9H
aL

para producir un aceite (420 mg, 100%). El producto crudo (60 mg, 0.140 mmol) se disolvió en piridina (1 ml) y cloruro de metoxiacetilo (25.5 μ L, 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 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 : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$) (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-metoxipiridin-5-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9 : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe para 12, de (9 : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{Br}$), para lograr, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(3-metoxipiridina-5-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9 : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$) (54%). Datos: (m/z) = 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 42, cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9 : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NO}_2$; $\text{R}_{12} = \text{CN}$)

Este compuesto se preparó, de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 2, de (9 : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_{12} = \text{CN}$), para lograr, cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-

trifluoroacetamida (9 : $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NO}_2$; $\text{R}_{12} = \text{CN}$) (10%). Datos: (m/z) = 446 (M+H)⁺.

925
a2

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** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_{14} = \text{CN}$), 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** : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{13} = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CN}$) (33%). Datos: $(m/z) = 548 (M+H)^+$.

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** : $R_2 = \text{S(O)}_2\text{CH}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$)

A una solución agitada de (**8** : $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (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 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** : $R_2 = \text{S(O)}_2\text{CH}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (160 mg, 66%). Datos: $(m/z) = 449 (M+H)^+$.

93

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: $R_2 = \text{CO N(Me)OMe}$, $R_8 = \text{CN}$)

- 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 : $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$) (4.36 g, 10.9 mmol) en EtOH (72 ml) se agregó NaOH 2N (19.2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc.
- 10 La capa orgánica se lavó con H_2O , luego solución salina saturada, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para lograr crudo (8: $R_8 = \text{CN}$) (3.04 g, 92%). Datos: (m/z) = 305 (M+H)⁺.

- A una solución agitada de (8: $R_8 = \text{CN}$) (200 mg, 0.658 mmol) en EtOAc (8 ml) se
- 15 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 reacción se filtró sobre dicalita y se concentró bajo presión reducida para lograr crudo (8: isocianato en la posición 2 (NCO), $R_8 = \text{CN}$) (217 mg, 100%). Datos: (m/z) = 331 (M+H)⁺.

20

- A una solución agitada de (8: (NHR2 = NCO, $R_8 = \text{CN}$) (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 agitó a 50°C durante 2 días y luego se vertió en agua y se
- 25 extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O y solución salina saturada, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para lograr después

99
94

de la purificación (9: $R_2 = \text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$, $R_8 = \text{CN}$) (5.9 mg, 9.2%). Datos: (m/z) = 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 46 Actividad de unión del receptor Glucocorticoide

5

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-

10

15

20

25

98
95

07-2), $EC_{50} = 10^{-8}$ M). Todos los compuestos ejemplificados tienen actividades de unión $< 2 \times 10^{-8}$ M.

Ejemplo 47 Respuestas funcionales in vitro

5

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 $TNF\alpha$ e $IFN\gamma$ 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 EC_{50} se calcularon. Los ejemplos 1, 2, 10, 11 y 14-24 mostraron un EC_{50} de 0.2-2 nM mientras que el valor encontrado para prednisolona fue de 2 nM.

20

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 $TNF\alpha$ 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

25

96
96

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

5 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).

10 **Ejemplo 49 Actividad antiartrítica in vivo**

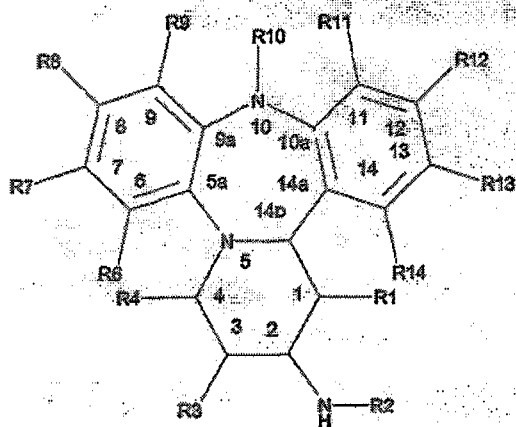
La capacidad de los compuestos para inhibir la artritis se ensayó en un modelo de Artritis Inducido por Colágeno tipo II en ratones (D.E. Trentham et al. J Exp Med 146; 857-868 (1977)). En este modelo ratones DbA/1 macho fueron inmunizados y

15 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,

20 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

25 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.

(54) Título: MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE NO ESTEROIDE



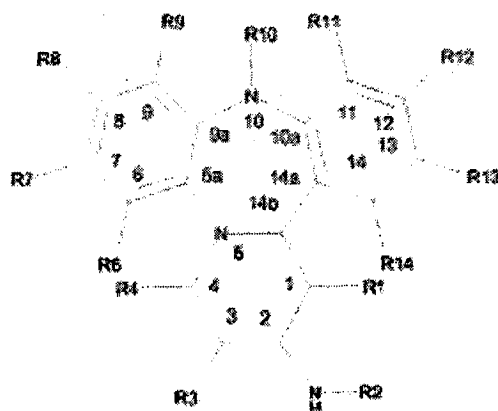
(57) Resumen: La presente invención se relaciona con compuestos que tienen la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En esta fórmula R_1 es H ó alquilo(1-4C); R_2 es $-C(O)R_{15}$ ó $-S(O)_2R_{15}$; R_3 es H, alquilo(1-4C) ó $-OR_{16}$; R_4 es H, alquilo(1-4C) ó $-OR_{16}$; R_6 es H, $-C(H)NOR_{16}$; R_7 es H, ó halógeno, ciano; alquilo(1-6C), alqueno(2-6C) o alquino(2-6C), todos los tres opcionalmente sustituidos con OH, halógeno o NH_2 ; $-C(H)NOR_{16}$, $-OR_{16}$, $-C(O)R_{16}$, ó $-C(O)OR_{16}$; R_8 es H, ciano, halógeno, nitro; alquilo(1-6C),

alqueno(2-6C) alquino(2-6C) ó $-O$ alquilo(1-6C), todos opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo o halógeno; (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) alquilo(1-4C); $-C(O)R_{18}$; $-C(O)OR_{19}$; $-C(O)NHR_{17}$, $-NHC(O)R_{20}$, $-C$ alquilo(1-4C) NOR_{21} ; $-C(H)NOR_{16}$, ó $-NHS(O)_2R_{21}$; R_9 es H, halógeno, ciano o alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido con halógeno; R_{10} es H o alquilo(1-4C); R_{11} es H; R_{12} es H, ciano o alquilo(1-4C); R_{13} es H, alquilo(1-4C), halógeno o formilo; R_{14} es H, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), alqueno(2-6C), $C(O)R_{21}$ ó (hetero)arilo; R_{15} es H; alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), $-O$ alquilo(2-6C), $-O$ alqueno(2-6C) ó $-O$ alquino(2-6C), todos opcionalmente sustituidos con uno o mas OH, halógeno, ciano ó (hetero)arilo, (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C), halógeno, ciano, nitro o amino, NH_2 , (di)alquilamino(1-4C), alquil(1-4C)alcoxi-amino(1-4C), alquilo(1-4C)alquilo(1-4C) ó alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C); R_{16} es H, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C) o alquino(2-6C); R_{17} es H, alquilo(1-6C), opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi(1-4C) o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-25 4C); cicloalquilo(3-6C) o (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(1-6C) o alcoxi(1-4C); R_{18} es H, NH_2 , $C(O)R_{21}$ ó alquilo(1-4C), opcionalmente sustituido con OH, halógeno o ciano ó $-S$ alquilo(1-4C); R_{19} es H o alquilo(1-6C), opcionalmente sustituido con OH o halógeno; R_{20} es H, alquilo(1-6C) o alqueno(2-6C), ambos opcionalmente sustituidos con halógeno, O alquilo(1-6C), (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C) ó halógeno; cicloalquilo(3-6C); alcoxi(1-6C); alqueno(1-6C); ó (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C); NH_2 , $-NH$ alquilo(1-6C) ó $-NH$ (hetero)arilo y R_{21} es H o alquilo(1-6C). La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y el uso de estos derivados para modular la actividad del receptor glucocorticoide.

98
98

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

10 R₃ es H, alquilo(1-4C) o -OR₁₆

R₄ es H, alquilo(1-4C) o -OR₁₆

R₅ 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

15 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;

20 o R₈ es (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno,

alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) o alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);

99
99

o R_8 es $-C(H)NOR_{16}$, $-C(O)NHR_{17}$, $-C(O)R_{18}$, $-C(O)OR_{19}$, $-NHC(O)R_{20}$, $-NHS(O)_2R_{21}$ o $-C$ alquilo(1-4C) NOR_{21} ;

R_9 es H, halógeno, ciano o alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido con halógeno;

5 R_{10} es H o alquilo(1-4C);

R_{11} es H;

R_{12} es H, ciano o alquilo(1-4C);

R_{13} es H, alquilo(1-4C), halógeno o formilo;

10 R_{14} es H, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), alquenilo(2-6C), $C(O)R_{21}$ o (hetero)arilo;

R_{15} es H;

o R_{15} 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;

15 o R_{15} 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(1-4C), alquiltio(1-4C)alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);

20 cada R_{16} es independientemente H, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C) o alquinilo(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)

25 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

100
100

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(1-6C) 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.

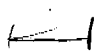
5. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-4 en donde cada R_{16} es independientemente H o alquilo(1-6C).

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.

101
101

9. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-8 en donde cada R_{21} es independientemente alquilo(1-4C). 
- 5 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.
- 10 11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 10 en donde R_8 es H, ciano, piridilo o nitro.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en terapia.
- 15 13. El uso del compuesto de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de éste para la elaboración de un medicamento para pacientes necesitados de modular el receptor glucocorticoide.
- 20 14. El uso del compuesto de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de éste para la elaboración de un medicamento para tratar enfermedades inmunológicas e inflamatorias.
- 25 15. El uso del compuesto de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de éste para la elaboración de un medicamento en el campo de la reumatología, hematología, neumología, dermatología, gastroenterología, endocrinología, neurología o nefrología.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/551 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/084963 A (AKZO NOBEL N.V; HERMKENS, PEDRO, HAROLD, HAN; LUCAS, HANS; DOLS, PAUL,) 16 October 2003 (2003-10-16) page 1; claim 1	1-15
A	US 4 054 572 A (VAN DER BURG ET AL) 18 October 1977 (1977-10-18) column 9, line 52 - line 62; claim 1	1-15
A	WO 03/104195 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 18 December 2003 (2003-12-18) page 1, line 2 - line 5; claim 1	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2006

Date of mailing of the international search report

27/04/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/050906

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03084963	A	16-10-2003	AU 2003224161 A1	20-10-2003
			BR 0308890 A	11-01-2005
			CA 2480940 A1	16-10-2003
			CN 1649879 A	03-08-2005
			HR 20040913 A2	31-08-2005
			JP 2005528382 T	22-09-2005
			MX PA04009709 A	13-12-2004
			US 2005171087 A1	04-08-2005
US 4054572	A	18-10-1977	NONE	
WO 03104195	A	18-12-2003	AU 2003249669 A1	22-12-2003
			CA 2486491 A1	18-12-2003
			EP 1513810 A1	16-03-2005
			JP 2005529165 T	29-09-2005

103
103

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/050906

104
1044

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KRAAK, H.
N.V. Organon
Global Patent Department
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
PAYS-BAS

13 OKT 2006

Behandeld door

P.W.

Adm. opgenomen

7

Bericht d.d.

aan:

Beantw. d.d.

Allegor.

P.W.

Date of mailing (day/month/year)

05 October 2006 (05.10.2006)

Applicant's or agent's file reference

2005.889_WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2006/050906

International filing date (day/month/year)

14 February 2006 (14.02.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☐ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

AKZO NOBEL N.V.
Velperweg 76
NL-6824 BM Arnhem
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person☐ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

N.V. ORGANON
Boosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

All future correspondence should be sent to the address indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

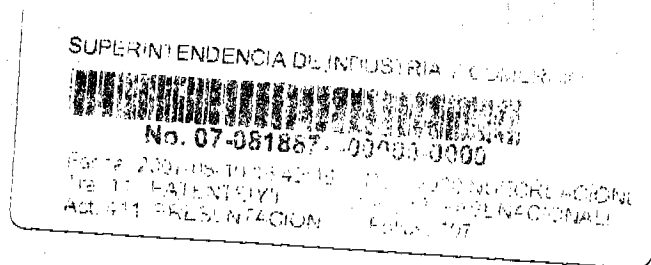
Nissen Diana

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 80 54

Facsimile No. +41 22 338 82 70

106



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 61,633
FECHA : JULIO 31 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00120-4	63789915	31/07/2007	55,200,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 00299-841-010-0

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [1]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

QuodiamNevac
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

109
103

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERREO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V. ORGANON

REFERENCIA	Radicación No.	7 81887
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/050906
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12543

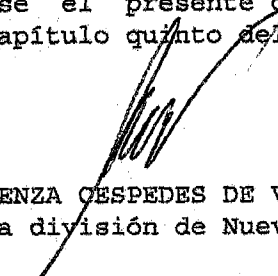
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, (Art. 26-k) Decisión 486.

2. No se aceptan las modificaciones presentadas, porque no corresponden a modificaciones efectuadas en la fase internacional (Art 19 y 34 del PCT) estas podrán presentarse una vez haya entrado en fase nacional, cancelando la tasa correspondiente.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 OCT. 2007
adpall