

INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-21885

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS NO ESTEROIDES UTILES COMO MODULADORES DEL RECEPTOR
GLUCOCORTICOIDE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL X 61 k 31/55

71. SOLICITANTE N. V. ORGANON

DOMICILIO AB OSS, HOLANDA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

55



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-021885- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 17:27:40 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: N. V. ORGANON sociedad constituida y existente bajo las leyes de Holanda. Dirección: Kloosterstraat 6, 5340 AB Oss, Holanda Domicilio: 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@cavelier.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 P. O. Box 20, 5340 BH Oss, Holanda 2. Christiaan Gerardus Johannes Maria JANS P. O. Box 20, 5340 BH Oss, Holanda		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/065696 Fecha: 25 de agosto de 2006 Publicación Internacional No. WO 2007/025938 A1 Fecha: 8 de marzo de 2007			
6 Título (54) COMPUESTOS NO ESTEROIDES UTILES COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/004			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 29 de agosto de 2005	(31) Número de Solicitud 05107896.2
9 Comprobante de pago No.: 08-14;251 Fecha: Febrero 18, 2008			

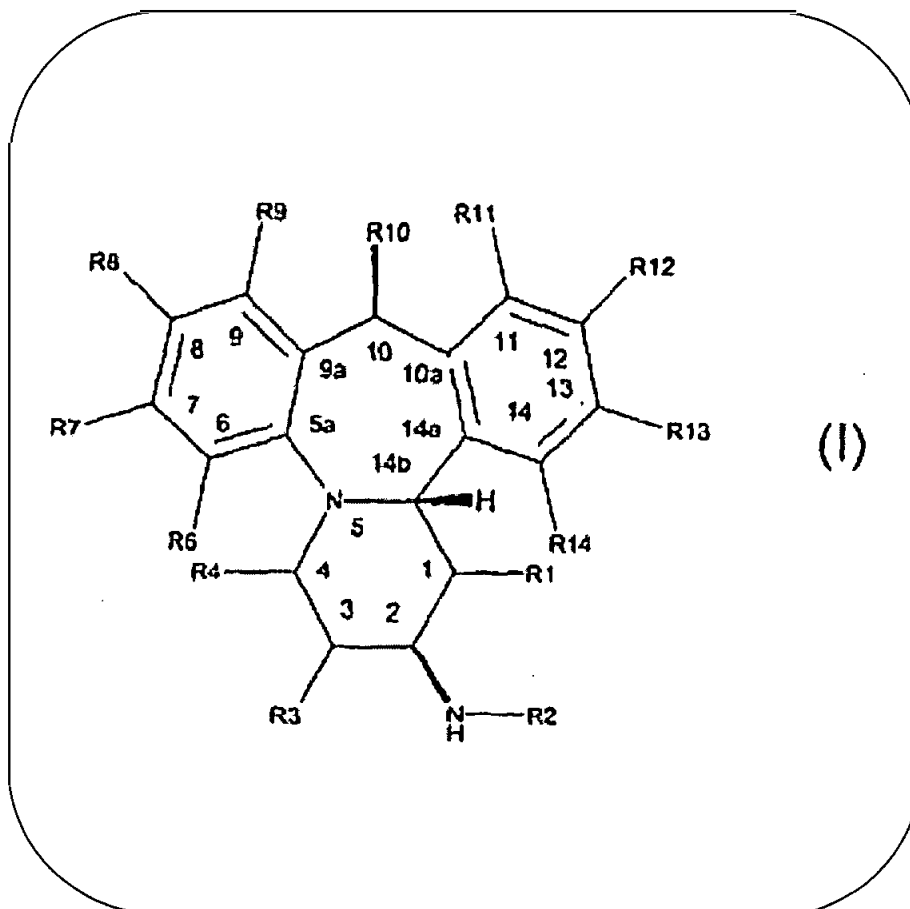
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ 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



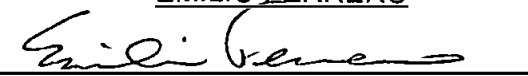
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/025938 A1

Descripción:

Páginas 36 en el idioma original

Páginas 52 en español

Reivindicaciones: Número (s) 7

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 la Sociedad
AKZO NOBEL N. V. a N. V. ORGANON.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

4

4449

GENERAL POWER OF ATTORNEY

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

N. V. ORGANON

Domiciliado (S) En/Of Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

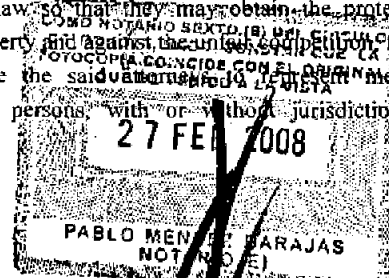
299
7538

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first a principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternate in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombia Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law, so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose (we) authorize the said attorneys-at-law (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those



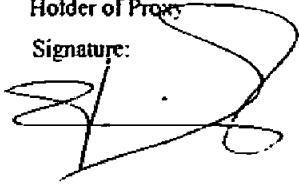
administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of ~~patents~~, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

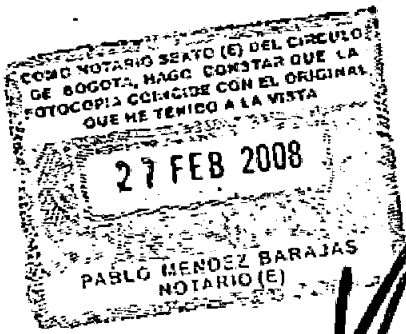
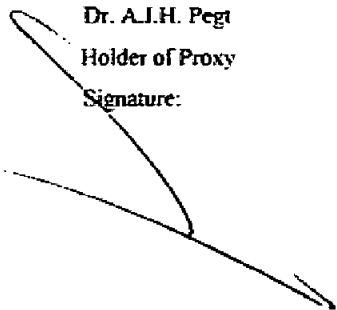
Dado y firmado hoy/Given and signed this August 22, 2007
in/in Oss, The Netherlands

Firma N.V. Organon

for/by Dr. P.N.M. Konings
Holder of Proxy
Signature:



Dr. A.J.H. Pegt
Holder of Proxy
Signature:



5

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

MAKELAAR

El infrascrito Notario/Certifica: Que la firma que antecede de
P.N.M. KONINGS & A.J.H. PEGT

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de apoderados
de la compañía N.V. Organon

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de Países Bajos

que la dirección de dicha compañía es
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Bussum, Holanda

El 30 Agosto 2007

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

BY "MAKELAAR"

The undersigned ~~Notary~~ ^{"MAKELAAR"} certifies: That the preceding signature s
of

P.N.M. KONINGS & A.J.H. PEGT

are authentic, that the signatory currently acts in the position of

Holder of Proxy

of the company N.V. Organon

a company currently existing and organized under the laws of
The Netherlands

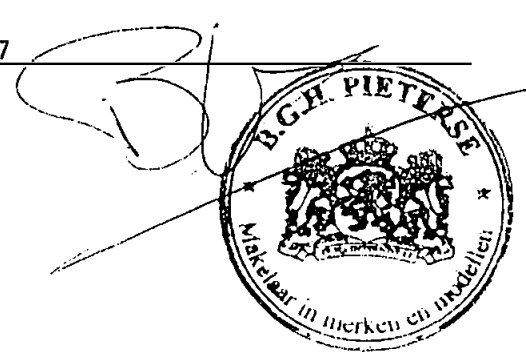
that the address is Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss,
The Netherlands

and that the signatory has the power to grant this document.

"MAKELAAR"
The ~~Notary~~ Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.

Given and signed in Bussum, The Netherlands

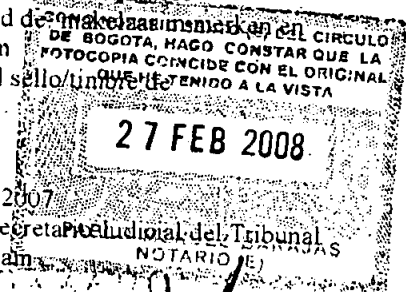
On 30 August 2007



APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1. Pais: LOS PAISES BAJOS
2. El presente documento público
3. Ha sido firmado por: B.G.H. Pieterse
3. Actuando en calidad de ~~notario~~ ^{makelaar} in merken en modellen te Bussum
4. Y está revestido del sello/timbre de B.G.H. Pieterse Certificado
5. En Amsterdam
6. El día 31 Augustus 2007
7. Certificado por el Secretario Judicial del Tribunal de Distrito Amsterdam
8. Con el no: 036620
9. Sellado/timbrado
10. Firma mw. H. Verhagen



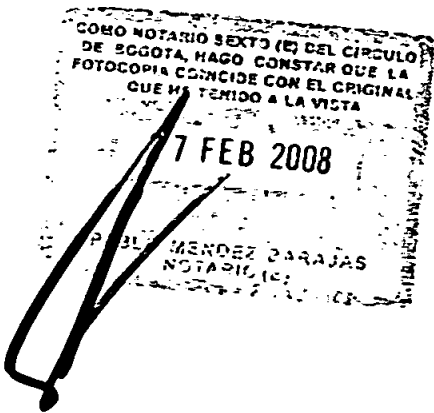
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country:
This public document
- 2. has been signed by
- 3. acting in the capacity of
- 4. bears the seal/stamp of

Certified

- 5. at 6. the
 - 7. by
 - 8. No.
 - 9. Seal/stamp 10. Signature
-

PCQ\ID-105327\WPCL0299



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/025938 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 5/44 (2006.01)

(74) Agent: VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.; P.o. Box 20,
NL-5340 BH Oss (NL).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/065696

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 25 August 2006 (25.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05107896.2 29 August 2005 (29.08.2005) EP

(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,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Inventors; and

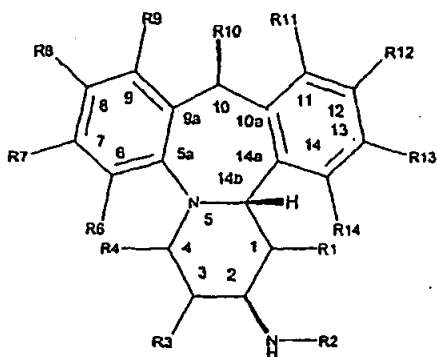
(75) Inventors/Applicants (for US only): PLATE, Ralf
[DE/NL]; N.V. Organon, P.o. Box 20, NL-5340 BH Oss
(NL). JANS, Christiaan, Gerardus, Johannes, Maria
[NL/NL]; N.V. Organon, P.o. Box 20, NL-5340 BH Oss
(NL).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NON-STEROIDAL COMPOUNDS USEFUL AS GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS



(I)

(57) Abstract: This invention relates to novel amino acid
derivatives of formula (I) wherein the R groups have the following
meanings: -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(R₁₆)NOR₁₆; -R₆ is -H, -halogen, -cyano;
-(1-6C)alkyl, -(2-6C)alkenyl or -(2-6C)alkynyl, all optionally
substituted with -amino, -hydroxyl or -halogen; -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 or
-(hetero)aryl; -C(R₁₆)NOR₁₆; -C(O)N(R₁₇)₂; -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉,
-NHC(O)R₂₀, or -NHS(O)₂R₂₁; -R₈ 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; -R₁₃ is -H, -(1-4C)alkyl, -halogen or -formyl; -R₁₄ is -H, -halogen,
-cyano, -(1-4C)alkyl or -(hetero)aryl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds of this invention are highly
specific for the glucocorticoid receptor and may be used for treating inflammatory diseases.

WO 2007/025938 A1

NON-STEROIDAL COMPOUNDS USEFUL AS GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS

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

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
10 the glucocorticoid receptor (GR), progesterone receptor (PR), androgen receptor (AR), estrogen receptor (ER), and mineralocorticoid receptor (MR). Regulation of a gene by 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.

- 15 The current steroidal glucocorticoid receptor modulators (glucocorticoids) like prednisolone a.o. are very effective anti-inflammatory agents that are currently used to treat diseases like Rheumatoid Arthritis (RA), Inflammatory Bowel Disease (IBD), Lupus, allergies, asthma, psoriasis and to prevent transplant rejection (J.D. Baxter, Advances in Internal Medicine 45; 317-349; 2000). Anti-inflammatory effects of these
20 compounds 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 and the subsequent induction of gene expression (J.D. Baxter, Advances in Internal
30 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,

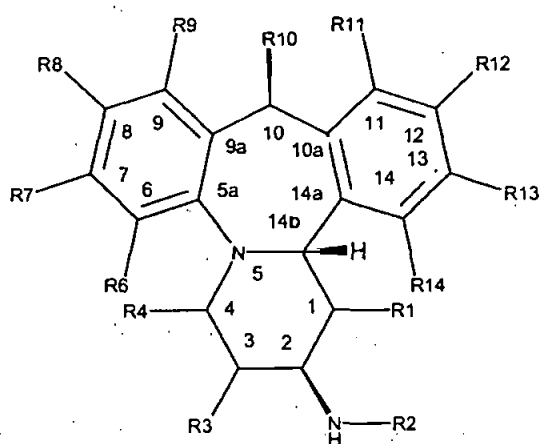
pharmacokinetics (PK) parameters, tissue distribution (*e.g.* CNS versus peripheral) and more importantly non-steroidal glucocorticoids may show no/less cross-reactivity to other steroid receptors or may show no/less metabolic or other side effects.

- 5 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.

10

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

- 15 having a general Formula I,



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;
- 20 -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(R₁₆)NOR₁₆;
- R₇ is -H, -halogen, -cyano;
- 25 -(1-6C) alkyl, -(2-6C)alkenyl or -(2-6C)alkynyl, all optionally substituted with -amino,

- hydroxyl or -halogen;
-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;
- 5 -(hetero)aryl, optionally substituted with -cyano, -halogen, -(1-4C)alkyl, -(1-4C)alkoxy, -(1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl or -(hetero)aryl;
-C(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀ or -NHS(O)₂R₂₁;
-R₉ is -H, -halogen, -cyano, or -(1-4C)alkyl, optionally substituted with -halogen;
-R₁₀ is -H or -(1-4C)alkyl;
- 10 -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 or -(hetero)aryl;
-R₁₅ is -H;
- 15 -(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 or -NH₂;
-NH₂, -(di)(1-4C)alkylamino, -(1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl, -(1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl
- 20 or -NR₁₆OR₁₆;
-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;
- 25 -(3-6C)cycloalkyl or -(hetero)aryl, optionally substituted with -halogen, -(1-4C)alkyl or -(1-4C)alkoxy;
-R₁₈ is -H, -NH₂ 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;
- 30 -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;
-(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
30 previously defined meaning.

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

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. Most preferred is methoxy.

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 defined meaning.

The term -NH(1-6C)alkyl means a -(1-6C)alkylamine group, the -(1-6C)alkyl group having the previously defined meaning.

The term -NH(hetero)aryl means a -(hetero)arylamine group, the -(hetero)aryl group
15 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.

The term -(hetero)aryl means a 5 or 6 membered aromatic ring system containing at
20 least one heteroatom selected from the group of N, O and S, such as, but not limited to, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, dihydrooxazolyl or furanyl.

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
25 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
30 sulfuric acid, or with an organic acid such as for example ascorbic acid, citric acid,

12

- 6 -

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.

5 The invention thus relates to the compounds of formula I as defined here above.

Another aspect of the invention concern the compounds according to Formula I wherein $-R_3$, $-R_6$, $-R_7$, $-R_9$, $-R_{12}$, $-R_{13}$, $-R_{14}$ and $-R_{15}$ are -H and $-R_4$ and $-R_{16}$ are -H or -(1-4C)alkyl and the other groups have the indicated meaning.

Another aspect of the invention is directed compounds according to Formula I wherein

10 $-R_1$ is -H;

$-R_2$ is -H, -cyano or -halogen;

-(hetero)aryl, optionally substituted with -(1-4C)alkyl;

$-C(R_{16})NOR_{16}$, $-C(O)N(R_{17})_2$, $-C(O)R_{18}$ or $-C(O)OR_{19}$;

$-R_{10}$ is -(1-4C)alkyl;

15 $-R_{15}$ is -(1-6C)alkyl, optionally substituted with one or more -halogen or -(hetero)aryl;

-(hetero)aryl, optionally substituted with -(1-4C)alkyl or $-NH_2$; or

-(di)(1-4C)alkylamino;

$-R_{17}$ is -(hetero)aryl, optionally substituted with -(1-4C)alkoxy;

$-R_{18}$ is -(1-4C)alkyl and

20 $-R_{19}$ is -(1-6C)alkyl.

In yet another aspect the invention concerns compounds according to Formula I wherein

$-R_8$ is -cyano,

-(hetero)aryl, optionally substituted with -(1-4C)alkyl;

25 $-CO(N)R_{17}$, $-C(O)R_{18}$ or $-C(O)OR_{19}$.

In a further aspect the invention relates to compounds according to Formula I wherein

-(hetero)aryl in $-R_8$ is a 6-membered heteroaromatic ring.

In still a further aspect the invention relates to compounds according to Formula I wherein the heteroaromatic ring in -(hetero)aryl in $-R_8$ contains 1 or more N atoms.

In yet another aspect the invention is directed to compounds according to Formula I wherein $-R_2$ is $-C(O)R_{15}$.

In a further aspect the invention relates to compounds according to Formula I wherein $-R_{15}$ is a -5-membered (hetero)aryl.

- 5 In another aspect the invention relates to compounds according to Formula I wherein $-R_{15}$ is a -(1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen.

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-
10 known receptors such as progesterone receptor, androgen receptor, mineralocorticoid receptor or estrogen receptor.

Furthermore, the present invention covers all possible combinations of particular and preferred groups described hereinabove.

- 15 The compounds of the present invention possess at least three 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
20 diastereomers, straight phase or reversed phase columns may be used.

The compounds of the present invention can be synthesized in a sequence of reaction steps as shown in steps A through I.

25 Step A

Treatment of anthraquinone (1) with sodium azide in concentrated sulfuric acid gives access to the desired 5H-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione (2) in quantitative yield (Scheme 1)

Step B

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

Step C

- 5 Compounds of general structure 3 can then be reduced to afford compounds of general structure 4. The above mentioned reaction is typically conducted using lithium aluminium hydride as reagent.

Step D

- 10 Compounds of general structure 4 can then be selectively oxidized to afford the morphantridine derivative 5.

The above mentioned reaction is typically conducted at ambient temperature in the presence of manganese dioxide.

Steps E,F

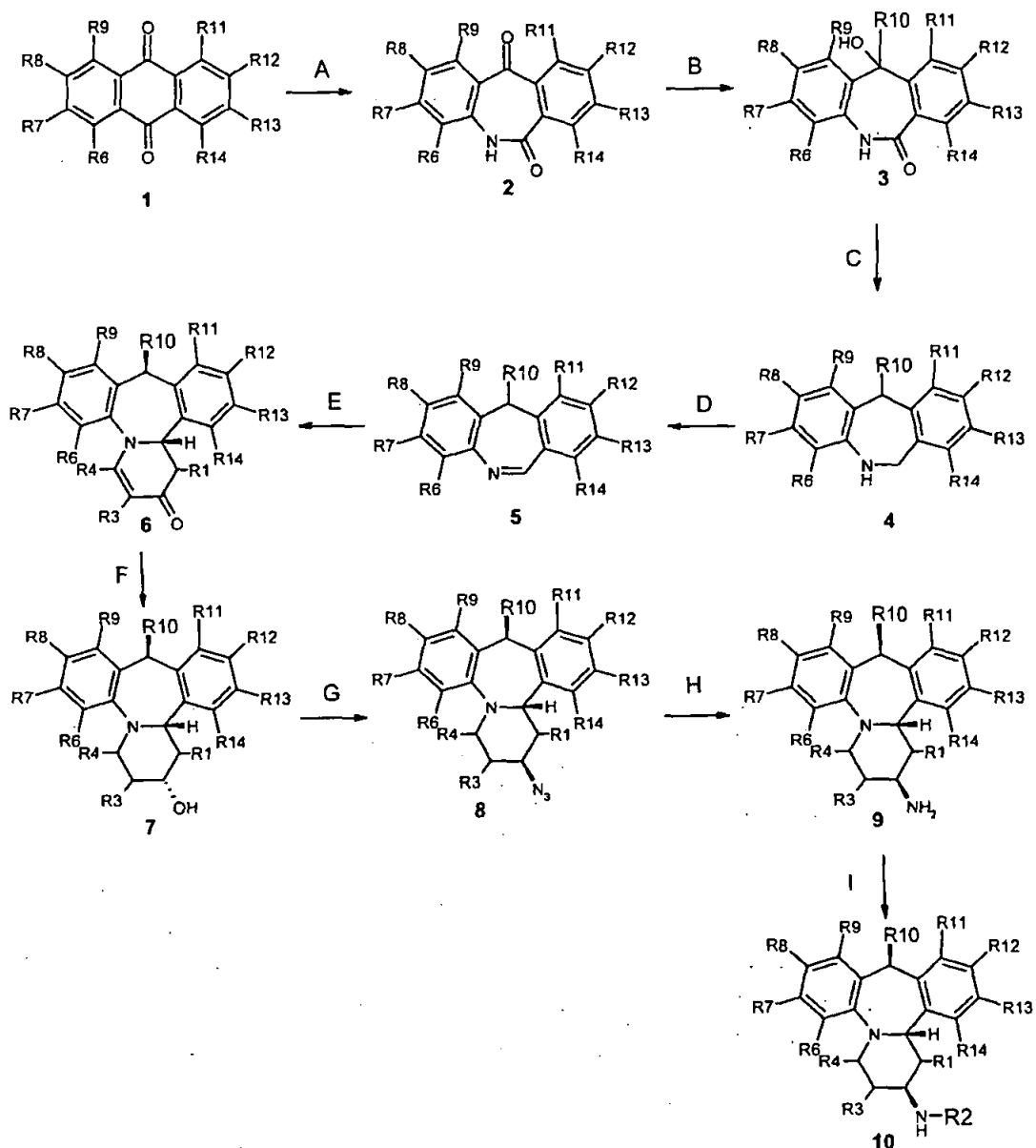
- 15 Compounds of general structure 5 can then be reacted in a Diels-Alder fashion to form ring D and afford tetracyclic compounds of general structure 6. These compounds can then be reduced in-situ to afford the tetracyclic alcohols of general structure 7, which are obtained mainly in the trans conformation.

- 20 The first above mentioned reaction is typically conducted at reduced temperature in the presence of Danishefsky's diene and ytterbium trifluoromethanesulfonate, with the use of an organic solvent. These crude products are then reduced at ambient temperature in the presence of sodium borohydride, with the use of an organic solvent.

Step G

- 25 Compounds of general structure 7 can then be reacted under Mitsunobu conditions to afford azide compounds of general structure 8.

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.



Scheme 1

5 Step H

Compounds of general structure 8 can then be reduced to afford the free amine compounds of general structure 9. The above mentioned reaction is typically conducted at ambient temperature in the presence of triphenylphosphine and water, with the use of an organic solvent.

Step I

These products 9 are then converted into the desired amides, carbamates and urea's and sulphonamides 10 by general procedures.

- 5 Compounds 7, 9 and 10 are the key intermediate compounds in the formation of all other compounds disclosed within. These compounds, either already being halogenated or can be halogenated, etc. and then further modified by the methods described within to afford the desired entities with the desired rel-(2R,10R,14bR)-stereochemistry.

- The compounds of the present invention possess at least three chiral carbon atoms and
10 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, enzymatic resolution proceedings or chromatography using chiral columns. For separation of diastereomers, straight phase or reversed phase columns
15 may be used.

It has been found that eutomers have (2S,10S,14bS)-stereochemistry.

- The compounds of the present invention modulate glucocorticoid receptor activity. The compounds thus can be used in the treatment of immunological and inflammatory diseases. In particular the compounds can be used to treat rheumatic diseases such as
20 rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, and ankylosing spondylitis, dermatological diseases including psoriasis and pemphigus, allergic disorders including allergic rhinitis, atopic 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
25 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.

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

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 the art. 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

- 5 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.

- 10 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
15 human osteoblastic U2OS cells.

- Methods to construct recombinant glucocorticoid receptor-expressing cell lines are well known in the art (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). Expression of receptor is attained by expression of the DNA encoding the desired protein. Techniques
20 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
25 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
30 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
35 obtained for prednisolone within the same cellular assay. Preferably compounds have

EC₅₀ values that are in the range of the EC₅₀ obtained for prednisolone. More preferably, EC₅₀ values are less than that obtained for prednisolone.

The skilled artisan will recognize that desirable EC₅₀ values are dependent on the compound tested. For example, a compound with an EC₅₀, 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 EC₅₀, 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 α 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, 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, 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.

- Administration of the compounds of the invention, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out using any of the accepted modes of administration of pharmaceutical compositions. Thus, administration can be, for example, orally, buccally (e.g., sublingually), nasally, parenterally, topically, transdermally, vaginally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as, for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosage.
- 10 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 a medicament for immunotherapy.

Examples

- 15 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.

A mixture of concentrated sulfuric acid (25.2 mL) and DCM (dichloromethane) (8.4 mL) was cooled to 0°C, anthraquinone (1) (5 g, 24 mmol) was added, then sodium azide (1.84 g, 28.3 mmol) was added in small portions over a 1h period at 0-5°C. The reaction mixture stirred overnight at room temperature and then poured into ice water (300 mL). The product was filtered off, washed with water till acid-free and dried to give 5H-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione (2) as a white solid (5.3 g, 100 %). Data : $(m/z) = 224 (M+H)^+$.

25 To a suspension of 5H-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione (2) (50 g, 0.22mol) in toluene (800 mL) methyl magnesium iodide (3 M in Et₂O, 200 mL, 0.6 mol) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 6h, then poured into aqueous ammonium chloride and stirred for 10 minutes. The product was filtered off and dried to give 11-hydroxy-11-methyl-5,11-dihydro-dibenzo[b,e]azepin-6-one (3) as a white solid (51.6 g, 96 %). Data : $(m/z) = 240 (M+H)^+$.

30 11-Hydroxy-11-methyl-5,11-dihydro-dibenzo[b,e]azepin-6-one (3) (51.6g 0.22mol) was added to a suspension of LiAlH₄ (33 g, 0.88 mol) in dioxane (850 mL). The reaction mixture was heated to 105°C. After 2.5h under reflux the reaction mixture was cooled, the excess LiAlH₄ was destroyed with aqueous Na₂SO₄ (55 mL), ethyl acetate (1.8l) and Na₂SO₄ (440 g) were added, the reaction mixture was stirred for 30 min.

The solids were filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 6 : 4) to give 6,11-dihydro-11-methyl-5H-dibenzo[b,e]azepine (4) (28 g, 61 %) Data : (m/z) = 210 (M+H)⁺.

- 5 A solution of 6,11-dihydro-11-methyl-5H-dibenzo[b,e]azepine (4) (8 g, 38.3 mmol) in acetone (1500 mL) was cooled to 0°C and NBS (N-bromosuccinamide; 6.81 g, 38.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0°C, quenched by addition of aqueous NaHCO₃ (300 mL) and concentrated under reduced pressure. The product was extracted into ethyl acetate which was washed with brine, dried (Na₂SO₄)
10 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 8 : 2) to give 2-bromo-6,11-dihydro-11-methyl-5H-dibenzo[b,e]azepine (4, R₈ = Br; 32 g, 97 %) Data : (m/z) = 288 / 290 (M+H)⁺.

- To a solution of 2-bromo-6,11-dihydro-11-methyl-5H-dibenzo[b,e]azepine (4, R₈ =
15 Br; 32 g, 0.11 mol) in DCM, MnO₂ (manganese oxide) (96.6 g, 1.11 mol) was added and the reaction mixture was allowed to stir overnight. The reaction mixture was filtered over decalite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 8 : 2) to give 2-bromo-11-methyl-11H-dibenzo[b,e]azepine (5, R₈ = Br; 29.4 g, 92 %). Data : (m/z) = 286 /
20 288 (M+H)⁺.

- To a stirred solution of 2-bromo-11-methyl-11H-dibenzo[b,e]azepine (5, R₈ = Br; 666 mg, 2.33 mmol) ytterbium (III) triflate (146 mg, 0.23 mmol) was added. After stirring for 10 min. at room temperature Danishefsky's diene (0.89 mL, 4.66 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stand overnight at room temperature. The
25 reaction mixture was quenched with aqueous NaHCO₃, extracted into ethyl acetate, washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to give 8-bromo-10,14b-dihydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2(1H)-one (6, R₈ = Br; 338 mg, 41 %). Data : (m/z) = 354 / 356 (M+H)⁺.

- 30 A suspension of 8-bromo-10,14b-dihydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2(1H)-one (6, R₈ = Br; 13.07 g, 37 mmol) in ethanol (700 mL) was cooled to 0°C and NaBH₄ (14 g, 370 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was cooled, the excess NaBH₄ was destroyed with acetone (300 mL), stirred for 30 min. and concentrated under reduced pressure.
35 The product was extracted with ethyl acetate and aqueous NH₄Cl, washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was

purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 7 : 3) to give rel-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2(1H)-ol (7, R₈ = Br; 7.8 g, 60 %). Data : (m/z) = 358/360 (M+H)⁺.

5 A stirred solution of rel-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2(1H)-ol (7, R₈ = Br; 5.0 g, 14 mmol) and triphenylphosphine (4.76 g, 18.1 mmol) in dry THF (150 mL) was cooled to 0°C and diisopropylazodicarboxylate (3.60 mL, 18.1 mmol) was added.

10 Diphenylphosphoryl azide (3.90 mL, 18.1 mmol) was added, then the cooling was removed. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 95 : 5) to afford rel-[(2R,10R,14bR)-2-azido-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine (8, R₈ = Br; 4.7 g, 89 %). Data : (m/z) = 383 / 385 (M+H)⁺.

To a stirred solution of rel-[(2R,10R,14bR)-2-azido-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine (8, R₈ = Br; 4.7 g, 12.3 mmol) in THF (150 mL) and H₂O (4.5 mL) triphenylphosphine (3.86 g, 14.7 mmol) was 20 added. The reaction mixture was stirred overnight at 50°C then concentrated under reduced pressure to afford rel-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-3-amine (9, R₈ = Br). Data : (m/z) = 357 / 359 (M+H)⁺.

25 **Example 1**, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (10, R₈ = Br, R₂ = COCF₃).

Crude 9 (R₈ = Br) was taken up in MeOH (150 mL), triethylamine (3.4 mL, 24.6 mmol) and ethyltrifluoroacetate (7.33 mL, 61.5 mmol) were added and the reaction 30 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 (Heptane : Ethyl acetate = 8 : 2) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (10, R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 4.7 g, 84 %). Data : (m/z) = 453 / 455 35 (M+H)⁺.

Example 2, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (**10**, R₈ = CN, R₂ = COCF₃).

- 5 A stirred solution of **10** (R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 800 mg, 1.77 mmol) in NMP (N-methylpyrrolidone) (15 mL) was degassed by bubbling nitrogen through for 0.5 hours. CuCN (395 mg, 4.43 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 7 hours at 200 °C. The reaction mixture was quenched with a 25 % NH₄OH solution in H₂O and the product was extracted into ethyl acetate. The organics were washed with a
10 25 % solution of NH₄OH in H₂O, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 8 : 2) to rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (**10**, R₈ = CN, R₂ = COCF₃; 630 mg, 89 %). Data : (m/z) = 400 (M+H)⁺.

15

Example 3, rel-2,2-dichloro-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10**, R₈ = CN, R₂ = COCHCl₂).

- To a stirred solution of **10** (R₈ = CN; R₂ = COCF₃; 78 mg, 0.195 mmol) in EtOH (5 mL) was added a 2N NaOH solution in H₂O (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with H₂O and extracted with ethyl acetate. The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford crude rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-3-amine (**9**, R₈ =
25 CN; 60 mg, 100 %).

- A stirred solution of **9** (R₈ = CN; 108 mg, 0.356 mmol) and triethylamine (52 mL, 0.374 mmol) in DCM (4 mL) was cooled to 0 °C. Dichloroacetyl chloride (36 mL, 0.374 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution in H₂O and the product
30 was extracted into DCM. The organics were dried and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica, followed by preparative HPLC. Freeze-drying from EtOH / H₂O afforded rel-2,2-dichloro-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10**, R₈ = CN, R₂ = COCHCl₂; 64 mg, 46
35 %). Data : (m/z) = 415 (M+H)⁺.

Example 4, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_2 = CF_3$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 1, from
5 **5** to afford rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-
dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_2 = CF_3$). Data : (m/z) = 375
(M+H)⁺.

Example 5, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldi-
10 benzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** :
 $R_8 = CN$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from
9 ($R_8 = CN$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbox-
15 amide (**10** : $R_8 = CN$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 434 mg, 61 %). Data : (m/z) = 430
(M+H)⁺.

Example 6, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-me-
thyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2-difluoroacetamide (**10** : $R_8 = CN$, $R_2 =$
20 $COCHF_2$).

To a solution of difluoroacetic acid (8.5 μ l, 0.135 mmol) in DCM (1 mL), TBTU (O-
(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate) (51 mg, 0.159
mmol) and DIPEA (N,N-Diisopropylethylamine) (26 μ l, 0.149 mmol) were added and
the reaction mixture was stirred at room temperature. After 10 minutes a solution of **9**
25 ($R_8 = CN$; 25 mg, 0.082 mmol) in DCM (1 mL) was added. The reaction mixture was
stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with a saturated
NaHCO₃ solution in H₂O and extracted with DCM. The organic layer was dried (Na₂-
SO₄) and the organics were concentrated under reduced pressure. The crude product
was purified with column chromatography on silica to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-
30 cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2-
difluoroacetamide (**10** : $R_8 = CN$, $R_2 = COCHF_2$; 13 mg, 34 %). Data : (m/z) =
382 (M+H)⁺.

Example 7, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Me}$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = \text{CN}$) to afford **7**, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Me}$; 13 mg, 34 %). Data : $(m/z) = 382 (M+H)^+$.

Example 8, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]ethanesulfonamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Et}$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = \text{CN}$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]ethanesulfonamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Et}$; 12 mg, 30 %). Data : $(m/z) = 396 (M+H)^+$.

Example 9, rel-N'-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N,N-dimethylaminosulfamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = \text{CN}$) to afford rel-N'-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N,N-dimethylaminosulfamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 12 mg, 29 %). Data : $(m/z) = 411 (M+H)^+$.

Example 10, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = \text{CN}$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide (**10** : $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; 15 mg, 35 %). Data : $(m/z) = 427 (M+H)^+$.

Example 11, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (**10** : $R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

A stirred solution of **10** ($R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 250 mg, 0.55 mmol) in toluene was charged with $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 0.011 mmol) and 1-ethoxyvinyltributyltin (587 μl , 1.73 mmol). The reaction mixture was stirred overnight under reflux. A HCl solution in H_2O (2 N, 3 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The reaction was quenched with a saturated NaHCO_3 solution in H_2O and the product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (**10** : $R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 150 mg, 65 %). Data : $(m/z) = 417 (\text{M}+\text{H})^+$.

Example 12, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **10** ($R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$; 27 mg, 54 %). Data : $(m/z) = 447 (\text{M}+\text{H})^+$.

Example 13, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[1-(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{NOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

A stirred solution of **10** ($R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 60 mg, 0.14 mmol) in EtOH was charged with hydroxylamine.HCl (20 mg, 0.28 mmol) and pyridine (35 μl , 0.45 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 hours. The reaction was quenched with H_2O and the product was extracted into ethyl acetate. The organics were washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica. Freeze-drying from acetonitrile / H_2O afforded rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[1-(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[c,f]pyrido-

[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C(CH_3)NOH$, $R_2 = COCF_3$; 50 mg, 80 %).

Data : $(m/z) = 432 (M+H)^+$.

Example 14, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$).

To a stirred solution of 10 ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$; 67 mg, 0.148 mmol) in a mixture of dioxane (3 mL) and H_2O (0.5 mL) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (6 mg, 8.8×10^{-3} mmol), $K_3PO_4 \cdot 7H_2O$ (60 mg, 0.178 mmol), $AsPh_3$ (3 mg, 0.010 mmol) and 2,2-dimethylpropanediol cyclic ester pyridine-4-boronic acid (78 mg, 0.408 mmol) were added. The reaction mixture was stirred overnight under reflux. The reaction was quenched with a saturated $NaHCO_3$ solution in H_2O and the product was extracted into DCM, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica affording rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$; 24 mg, 36 %). Data : $(m/z) = 452 (M+H)^+$.

Example 15, rel-2,2-dichloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHCl_2$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from 10 ($R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-2,2-dichloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHCl_2$; 18 mg, 55 %). Data : $(m/z) = 467 (M+H)^+$.

Example 16, rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_2Cl$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from 9 ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-

yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_2Cl$; 20 mg, 61 %). Data : (m/z) = 468 (M+H)⁺.

Example 17, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = CO-CH_3$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from 9 ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCH_3$; 7 mg, 26 %). Data : (m/z) = 398 (M+H)⁺.

Example 18, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_2NO$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from 9 ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_2NO$; 19 mg, 57 %). Data : (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Example 19, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-5-methyl-isoxazole-3-carboxamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_4H_4NO$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from 9 ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-5-methyl-isoxazole-3-carboxamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_4H_4NO$; 22 mg, 67 %). Data : (m/z) = 465 (M+H)⁺.

Example 20, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from 9 ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-

methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 20 mg, 59 %). Data : $(m/z) = 482 (M+H)^+$.

5 **Example 21**, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2-thiophenacetamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_5H_5S$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2-thiophenacetamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_5H_5S$) 21 mg, 62 %). Data : $(m/z) = 480 (M+H)^+$.

Example 22, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$ 4-pyridine, $R_2 = SO_2Me$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Me$; 19 mg, 62 %). Data : $(m/z) = 434 (M+H)^+$.

Example 23, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]ethanesulfonamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Et$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]ethanesulfonamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Et$; 10 mg, 32 %). Data : $(m/z) = 448 (M+H)^+$.

Example 24, rel-N'-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N,N-dimethylaminosulfamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **9** ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-N'-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-

8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N,N-dimethylaminosulfamide
(10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$; 14 mg, 42 %). Data : $(m/z) = 463 (M+H)^+$.

Example 25, rel-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHF_2$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 6, from 9 ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHF_2$; 15 mg, 50 %). Data : $(m/z) = 434 (M+H)^+$.

Example 26, rel-4-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_2H_2N_3O$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 6, from 9 ($R_8 = C_5H_4N$) to afford rel-4-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide (10 : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_2H_2N_3O$; 23 mg, 70 %). Data : $(m/z) = 467 (M+H)^+$.

Example 27, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$).

To a stirred solution of 10 ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$; 100 mg, 0.22 mmol) in dioxane tributylstannylpyrimidine (98 mg, 0.26 mmol), CsF (72 mg, 0.473 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (palladium dibenzylideneacetone, 6 mg, 6.6 μ mol) and $P(tBu)_3$ (10 % solution in hexane, 26 μ mol) were added. The reaction mixture was stirred overnight under reflux. The reaction was quenched with H_2O and the organics were extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica, followed by preparative HPLC. Freeze-drying from acetonitrile / H_2O afforded rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$; 31 mg, 31 %). Data : $(m/z) = 453 (M+H)^+$.

Example 28, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

- 5 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 14 mg, 47 %). Data : (m/z) = 483 (M+H)⁺.

10

Example 29, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrazin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$).

- 15 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 27, from **10** ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrazin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$; 24 mg, 24 %). Data : (m/z) = 453 (M+H)⁺.

- 20 **Example 30**, methyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate (**10** : $R_8 = COOCH_3$, $R_2 = COCF_3$).

- To a solution of **10** ($R_8 = CN$, $R_2 = COCF_3$; 400 mg, 1 mmol) in EtOH (20 mL) a 6 N KOH solution in H₂O (8.5 mL) was added. The mixture was heated in the
25 microwave to 120 °C (175 Watt) for 3 hours. Reaction mixture was neutralized with a 2 N HCl solution in H₂O. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and coevaporated with toluene.

- The residue was taken up in MeOH (30 mL) and triethylamine (277 µl, 2 mmol) and ethyl trifluoroacetate (597 µl, 5 mmol) were added. The reaction mixture was stirred
30 overnight at 55 °C and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to afford (**10** : $R_8 = COOH$, $R_2 = COCF_3$; 331 mg, 79 %).

To a stirred solution of **10** ($R_8 = COOH$, $R_2 = COCF_3$; 30 mg, 0.072 mmol) in methanol (2 mL) at 0 °C, thionylchloride (300 µl, 3.46 mmol) was added. The

reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO_3 solution in H_2O and the product was extracted into ethyl acetate. The organics were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 8 : 2). Freeze-drying from acetonitrile / H_2O afforded methyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate (**10** : $\text{R}_8 = \text{COOCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; 10.3 mg, 33 %). Data : (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Example 31, ethyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl 2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate (**10** : $\text{R}_8 = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 30, from **10** ($\text{R}_8 = \text{COOH}$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$) to afford ethyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate (**10** : $\text{R}_8 = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; 18.9 mg, 59 %). Data : (m/z) = 447 (M+H)⁺.

Example 32, propyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl 2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate (**10** : $\text{R}_8 = \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 30, from **10** ($\text{R}_8 = \text{COOH}$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$) to afford propyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl 2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate (**10** : $\text{R}_8 = \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; 10.3 mg, 33 %). Data : (m/z) = 461 (M+H)⁺.

Example 33, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylaminodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (**10** : $\text{R}_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$).

To a stirred solution of **10** ($\text{R}_8 = \text{COOH}$, $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; 40 mg, 0.096 mmol) in DMF, TBTU (46 mg, 0.144 mmol) and DIPEA (84 μl , 0.48 mmol) were added. Then aniline (10 μl , 0.11 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 40 hours at room temperature. The reaction was quenched with H_2O and the organics were

extracted into DCM. The organic layer was dried over a separation filter and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative HPLC, this afforded rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide

5 (10 : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 27.3 mg, 58 %). Data : $(m/z) = 494$ $(M+H)^+$.

Example 34, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-(pyridin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (10

10 : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 33, from 10 ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) to afford rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-(pyridin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (10 : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 17.5

15 mg, 37 %). Data : $(m/z) = 495$ $(M+H)^+ = 495$ $(M+H)^+$.

Example 35, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-N-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (10 : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_6\text{NO})$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

20 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 33, from 10 ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) to rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-N-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (10 : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_6\text{NO})$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 35.5 mg, 71 %). Data : $(m/z) = 525$ $(M+H)^+$.

25

Example 36, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-N-(2-methoxyphenyl)-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (10 : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_7\text{H}_7\text{O})$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 33, from 10 ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) to rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-N-(2-methoxyphenyl)-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl-amino)-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (10 : $R_8 = \text{CONHC}_7\text{H}_7\text{O}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 30.3

30 mg, 61 %). Data : $(m/z) = 524$ $(M+H)^+$.

33

Example 37, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$).

To a solution of **10** ($R_8 = CN$, $R_2 = COCF_3$; 210 mg, 0.53 mmol) in DME (3 mL),
 5 trimethylsilylazide (278 μ l, 2.12 mmol) and dibutyltin oxide (52 mg, 0.21 mmol) were added. The mixture was heated in the microwave to 160 °C (300 Watt) for 45min. The reaction mixture was quenched with 0.2 N NaOH and washed with ethyl acetate. Then the basic waterlayer was acidified with 2 N HCl and extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with H₂O and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under
 10 reduced pressure to afford (**10**, $R_8 = CN_4H$, $R_2 = COCF_3$; 208 mg, 89 %). Data : (m/z) = 443 (M+H)⁺.

To a solution of **10** ($R_8 = CN_4H$, $R_2 = COCF_3$; 200 mg, 0.45 mmol) in acetone/DMF (1/1 20 mL) Na₂CO₃ (72 mg, 0.68 mmol) was added followed by MeI (280 μ l, 4.5 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction
 15 was quenched with 2N HCl and extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with H₂O and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 6 : 4) to afford rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10**, $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$; 99 mg 48 %). Data : (m/z) = 457 (M+H)⁺.
 20

Example 38, rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide
 25 (**10** : $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCClF_2$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from
10 ($R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido-
 [1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCClF_2$; 24 mg, 73 %). Data :
 30 (m/z) = 473 (M+H)⁺.

Example 39, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

34

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **10** ($R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 17 mg, 50 %). Data : (m/z) = 487 (M+H)⁺.

Example 40, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_4N_2H_3$, $R_2 = COCF_3$).

10 A solution of **10** ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$; 1.9 g, 4.19 mmol), KOAc (1.23g, 12.6 mmol) and bispinacolatoboron (1.17 g, 4.61 mmol) in DMF (60 mL) was degassed by bubbling nitrogen through for 15 minutes. PdCl₂(dppf)₂ ([1,1' Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II); 103 mg, 0.13 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at 80°C. The reaction was quenched with H₂O
15 and the product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 85 : 15) to afford **10** ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 1.06 g, 51 %). Data : (m/z) = 501 (M+H)⁺.

To a stirred solution of **10** ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 1.12g, 2.24 mmol) in a
20 mixture of dioxane (42 mL) and H₂O (7 mL) PdCl₂(PPh₃)₂ (47 mg, 0.067 mmol), K₃PO₄·7H₂O (910 mg, 2.69 mmol), AsPh₃ (47 mg, 0.154 mmol) and 4,6-dichloropyrimidine (918 mg, 6.16 mmol) were added. The reaction mixture was stirred overnight at 100°C. The reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution in H₂O and the product was extracted into ethyl acetate, washed with brine;
25 dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica affording (**10** : $R_8 = C_4H_2N_2Cl$, $R_2 = COCF_3$; 0.64g, 63 %). Data : (m/z) = 487 (M+H)⁺.

To a stirred solution of **10** ($R_8 = C_4H_2N_2Cl$, $R_2 = COCF_3$; 614 mg, 1.26 mmol) in THF (50 mL) and ammonia (22 mL), zinc (2.17g 33.2 mmol) was added. The reaction
30 mixture was stirred for 5 hours under reflux. The reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution in H₂O and filtered over decalite. The product was extracted into ethyl acetate, washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica affording rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-
35 8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$; 485 mg, 85 %). Data : (m/z) = 453 (M+H)⁺.

Example 41, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$).

- 5 To a stirred solution of **10** $R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 50 mg, 0.10 mmol) in a mixture of dioxane (3 mL) and H_2O (0.5 mL) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (6 mg, 8.55 μmol), $K_3PO_4 \cdot 7H_2O$ (40 mg, 0.12 mmol), $AsPh_3$ (6 mg, 19.6 μmol) and 2-bromopyridine (26.3 μl , 0.28 mmol) were added. The reaction mixture was stirred overnight at 100°C. The reaction was quenched with a saturated $NaHCO_3$ solution in H_2O and the product
- 10 was extracted into ethyl acetate, washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica followed by preparative HPLC to afford pure rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide. (**10** : $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$; 8
- 15 mg, 18 %). Data : $(m/z) = 452 (M+H)^+$.

Example 42, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

- 20 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 20 mg, 62 %). Data : $(m/z) = 483 (M+H)^+$.

25

Example 43, rel-2,2-chloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCHCl_2$).

- This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from
- 30 **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-2,2-chloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCHCl_2$; 17 mg, 53 %). Data : $(m/z) = 468 (M+H)^+$.

36

- 30 -

Example 44, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide (10 : $R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COSO_2CH_3$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from
 5 10 ($R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide (10 : $R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COSO_2CH_3$; 22 mg, 72 %). Data : (m/z) = 435 (M+H)⁺.
 $COSO_2CH_3$

10 Example 45, rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCClF_2$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from
 15 10 ($R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCClF_2$; 23 mg, 70 %). Data : (m/z) = 469 (M+H)⁺.

Example 46, rel-5-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-4-carboxamide (10 : $R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCH_2N_3O$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 6, from
 20 10 ($R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) to afford rel-5-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-4-carboxamide (10 : $R_3 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCH_2N_3O$; 22 mg, 68 %). Data : (m/z) = 468 (M+H)⁺.

Example 47, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,4S,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_2 = COCF_3$, $R_4 = CH_3$).

To a stirred solution of 9 ($R_4 = CH_3$; 34 mg, 0.12 mmol) (prepared in an analogous manner as described above in Example 1); in MeOH (5 mL), triethylamine (81 μ L, 0.58 mmol) and ethyltrifluoroacetate (69 μ L, 0.58 mmol) were added and the reaction mixture was heated to 50°C and held for 5 hours. The reaction mixture was

concentrated under reduced pressure then purified by column chromatography on silica to afford rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,4S,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-dimethyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10 : $R_2 = \text{COCF}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$). (24 mg, 53 %). Data : (m/z) = 389 (M+H)⁺.

5

Example 48, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N'-methyl-N'-methoxyurea

(10, $R_3 = \text{CN}$, $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_3)$)

To a stirred solution of 9 ($R_3 = \text{CN}$; 75 mg, 0.248 mmol) in ethyl acetate (4 mL), a catalytic amount of activated carbon and trichloromethylchloroformate (35 mL, 0.298 mmol) were added. The reaction mixture was heated to reflux temperature. After 5 hours the reaction mixture was filtered over decalite and concentrated under reduced pressure to give 9 ($R_3 = \text{CN}$, $R_2 = \text{CNO}$).

To a stirred solution of isocyanate 9 ($R_3 = \text{CN}$, $R_2 = \text{CNO}$) in ethyl acetate (10 mL) Et₃N (173 mL, 1.25 mmol) and N,O-dimethylhydroxylamine.HCl (121 mg 1.25 mmol) were added and the reaction was stirred overnight at 50°C. Then reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution in H₂O and the product was extracted into ethyl acetate. The organics were washed with H₂O, a saturated NaCl solution in H₂O, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica, followed by preparative HPLC. Freeze-drying from acetonitrile/H₂O afforded rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N'-methyl-N'-methoxyurea (10, $R_3 = \text{CN}$, $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_3$; 30 mg, 31%). Data : (m/z) = 391 (M+H)⁺.

Example 49, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2-hydroxyacetamide (10 : $R_3 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OH}$).

A stirred solution of 9 ($R_3 = \text{CN}$; 25 mg, 0.0825 mmol) and triethylamine (14 mL, 0.099 mmol) in DCM (2 mL) was cooled to 0 °C. Acetoxyacetylchloride (11 mL, 0.099 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution in H₂O and the product was extracted into DCM. The organics were dried and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to give 10 ($R_3 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; 30 mg, 90 %). Data : (m/z) = 404 (M+H)⁺.

38

- 32 -

To a stirred solution of **10** ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; 30 mg, 0.075 mmol) in MeOH (3 mL) KOH (42 mg, 0.75 mmol) in H_2O (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The reaction mixture was poured into H_2O and the product was extracted into ethyl acetate. The organics were washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica, followed by preparative HPLC. Freeze-drying from acetonitrile/ H_2O afforded rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2-hydroxyacetamide (**10**, $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OH}$; 7.5 mg, 28%).

10 Data : (m/z) = 362 (M+H)⁺.

Example 50, rel-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-dimethylaminocarbonyl)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (**10** : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$).

15 This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 3, from **10** ($R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COCF}_3$) to afford rel-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-dimethylaminocarbonyl)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide (**10** : $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$; 7.4 mg, 30%). Data : (m/z) = 469 (M+H)⁺.

20

Example 51, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-dihydrooxazol-2-yl]-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = \text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

To a stirred solution of **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 200 mg, 0.48 mmol) in DCM (4 mL) and DMF (one drop), oxalylchloride (65 mL, 0.72 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature and then concentrated under reduced pressure. The crude acid chloride was dissolved in DCM (1 mL) and added to a solution of amino ethanol (60 mL, 0.96 mmol) and Et_3N (130 mL, 0.96 mmol) in DCM (3 mL). The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, then

25 quenched with a saturated NaHCO_3 solution in H_2O and the product was extracted into ethyl acetate. The organics were washed with a saturated NaCl solution in H_2O , dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to give (**10** : $R_8 = \text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 152 mg, 69%).

30

To a stirred solution of **10** ($R_8 = C(O)NHCH_2CH_2OH$, $R_2 = COCF_3$; 150 mg, 0.325 mmol) in DCM (5 mL), $SOCl_2$ (90 mL, 0.65 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with a saturated $NaHCO_3$ solution in H_2O and the product was extracted into DCM. The organics were washed with a saturated $NaCl$ solution in H_2O , dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica to give rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-dihydrooxazol-2-yl]-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = C_3H_4NO$, $R_2 = COCF_3$; 60 mg, 42%). Data : $(m/z) = 444 (M+H)^+$.

Example 52, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = NO_3$, $R_2 = COCF_3$).

A solution of **10** ($R_8 = H$, $R_2 = COCF_3$; 76 mg, 0.2 mmol) in DCM (1.5 mL) was cooled to $0^\circ C$ and fuming nitric acid (21 μL , 0.5 mmol) was added in portions. The ice/water bath was removed and the reaction mixture turned red. After 10min the reaction was quenched with aqueous $NaHCO_3$, extracted with DCM, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 7:3) followed by preparative HPLC. Freeze-drying from acetonitrile/ H_2O afforded rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-nitrodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10**, $R_8 = NO_2$, $R_2 = COCF_3$; 6 mg; 7%. Data : $(m/z) = 420 (M+H)^+$.

Example 53, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-formyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (**10** : $R_8 = CHO$, $R_2 = COCF_3$).

Oxalyl chloride (0.594 mL, 6.8 mmol) was added drop wise to a stirred solution of N,N-dimethylformamide (3.5 mL) at $0^\circ C$. The reaction mixture was stirred for 25 min at $0^\circ C$ and a white precipitate was formed. A solution of **10** ($R_8 = H$, $R_2 = COCF_3$; 510 mg, 1.36 mmol) in N,N-dimethylformamide (2.5 mL) was then added to the reaction mixture and heated to $70^\circ C$. After 1.5 h the reaction mixture was cooled, quenched with aqueous $NaHCO_3$ and the product was extracted into ethyl acetate, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (Heptane : Ethyl acetate = 7:3) followed by preparative HPLC. Freeze-drying from acetonitrile/ H_2O afforded rel-2,2,2-trifluoro-N-

20
[(2R,10R,14bR)-8-formyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide (10, $R_8 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 164 mg, 30%). Data: $(m/z) = 403(\text{M}+\text{H})^+$.

- 5 **Example 54**, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[1-(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (10 : $R_8 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{NOH}$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$).

This compound was prepared, in an analogous manner as described in Example 13, from 10 ($R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$) to afford rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[1-(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide (10: $R_8 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{NOH}$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$; 170 mg, 49%). Data: $(m/z) = 462(\text{M}+\text{H})^+$.

Example 55, Glucocorticoid receptor binding activity.

- 15 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
20 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
25 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
30 allowing the EC_{50} 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), $\text{EC}_{50} = 10^{-8} \text{ M}$). All compounds exemplified have binding activities $< 2 \times 10^{-8} \text{ M}$.

- 35 -

Example 56, 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 TNF α and IFN γ 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. All compounds exemplified were tested in this assay and have shown potent *in vitro* anti-inflammatory properties of $< 2 \times 10^{-8}$ M.

15

§ 7

Example 57 Anti-inflammatory activity *in vivo*.

The potency of compounds to inhibit inflammation can be quantified in a model in which mice are treated with lipopolysaccharide (LPS). Anti-inflammatory effects can be quantified as inhibition of LPS-induced TNF α (S.R. Hyde & R.E. McCallum, Infection & Immunity, 60; 976-982 (1992)). Mice are treated i.p. with 0.5 mg/kg LPS. Compounds according to formula I are dosed systemically by oral administration at 1 hour before the induction with LPS. 1½ hours after LPS induction, serum is collected and mice are sacrificed. TNF α levels in serum are quantified using a commercially available Elisa-kit according to the descriptions of the supplier. A selection (examples 3, 5, 12, 16, 19, 20, 26, 38, 39, 42, 54) of compounds exemplified were tested in this model. All tested compounds show anti-inflammatory activity in the model with an ED₅₀ < 10 mg/kg).

25

§ 8

Example 58, Anti-arthritis activity *in vivo*.

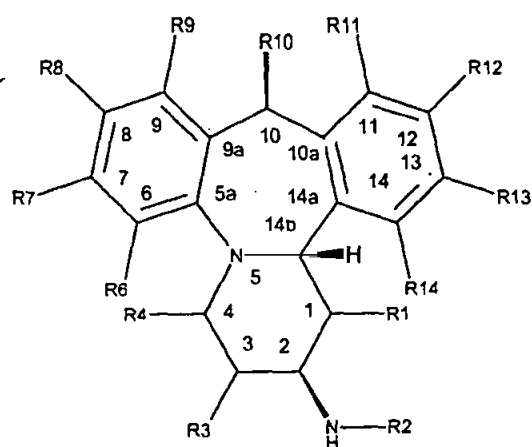
The ability of compounds to inhibit arthritis can be tested in a Collagen type II-Induced Arthritis model in mice (D.E. Trentham et al. J Exp Med 166; 857-868 (1977)). In this model male DBA/1 mice are immunized and boosted (after 3 weeks) with Collagen. Arthritis is scored as swelling of paws. Mice that develop arthritis are orally treated for 3 weeks either with prednisolone or compounds according to formula I as therapeutic

30

model). In the 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. A selection (examples 5, 12, 19, 20, 39, 54) of compounds exemplified were tested in this model. All tested
5 compounds show anti-arthritic activity in the model with an ED50 < 10 mg/kg).

Claims

1. A compound according to general formula I :



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 wherein the R groups have the following meanings:

- R₁ is -H or -(1-4C)alkyl;
- R₂ is -C(O)R₁₅ or -SO₂R₁₅;
- R₃ is -H, -(1-4C) alkyl or -OR₁₆;
- R₄ is -H, -(1-4C)alkyl or -OR₁₆;
- 10 -R₆ is -H or -C(R₁₆)NOR₁₆;
- R₇ is -H, -halogen, -cyano;
- (1-6C) alkyl, -(2-6C)alkenyl or -(2-6C)alkynyl, all optionally substituted with amino, -hydroxyl or -halogen;
- R₈ is -H, -cyano, -halogen, -nitro;
- 15 -(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 or -(hetero)aryl;
- C(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, or -
- 20 NHS(O)₂R₂₁;
- 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;

44

- 38 -

- R₁₃ is -H, -(1-4C)alkyl, -halogen or -formyl;
 -R₁₄ is -H, -halogen, -cyano, -(1-4C)alkyl or -(hetero)aryl;
 -R₁₅ is -H;
 -(1-6C)alkyl, -(2-6C)alkenyl, -(2-6C)alkynyl, -O(2-6C)alkyl, -O(2-6C)alkenyl or
 5 -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 or -NH₂;
 -NH₂, -(di)(1-4C)alkylamino, -(1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl, -(1-4C)alkoxy(1-
 4C)alkyl or -NR₁₆OR₁₆;
 10 -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 -(hetero)aryl, optionally substituted with -halogen, -(1-
 15 4C)alkyl or -(1-4C)alkoxy;
 -R₁₈ is -H, -NH₂ 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; and
 -R₂₀ is -H;
 20 -(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);
 25 -R₂₁ is -H or -(1-6C)alkyl.
2. A compound according to claim 1 wherein -R₃, -R₆, -R₇, -R₉, -R₁₂, -R₁₃, -R₁₄ and
~~-R₁₅~~ are -H and -R₄ and -R₁₆ are -H or -(1-4C)alkyl.
3. A compound according to claims 1 or 2 wherein -R₁ is -H;
 -R₈ is -H, -cyano or -halogen;
 30 -(hetero)aryl, optionally substituted with -(1-4C)alkyl;
 -C(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈ or -C(O)OR₁₉;
 -R₁₀ is -(1-4C)alkyl;

-R₁₅ is -(1-6C)alkyl, optionally substituted with one or more -halogen or -
(hetero)aryl;

-(hetero)aryl, optionally substituted with -(1-4C)alkyl or -NH₂; or

-(di)(1-4C)alkylamino;

5 -R₁₇ is -(hetero)aryl, optionally substituted with -(1-4C)alkoxy;

-R₁₈ is -(1-4C)alkyl and

-R₁₉ is -(1-6C)alkyl.

4. A compound selected from the group of

- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
10 methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide;
rel-2,2-dichloro-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
15 rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-
carboxamide;
20 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2-difluoroacetamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
25 methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]ethanesulfonamide;
rel-N'-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N,N-dimethylaminosulfamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-3,5-dimethylisoxazole-4-
30 carboxamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
methylbenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide;

46

- 40 -

- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide;
- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[1-(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
- rel-2,2-dichloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
- rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-5-methyl-isoxazole-3-carboxamide;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2-thiophenacetamide;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]ethanesulfonamide;
- rel-N'-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N,N-dimethylaminosulfamide;
- rel-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
- rel-4-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyridin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide;

- 41 -

- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide;
- 5 rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrazin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
methyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate;
- 10 ethyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate;
propyl rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxylate;
- 15 rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide;
rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-(pyridin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide;
- rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-N-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide;
- 20 rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-N-(2-methoxyphenyl)-10-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetylamino)-dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide;
rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
- 25 rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(2-methyltetrazol-5-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide;
- 30 rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-

- (pyridin-2-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide;
- 5 rel-2,2-chloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]methanesulfonamide;
rel-2-chloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-
- 10 methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-5-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-(pyrimidin-4-yl)dibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-4-carboxamide;
- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,4S,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-4,10-
- 15 dimethyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-N'-methyl-N'-methoxyurea;
rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-2-hydroxyacetamide;
- 20 rel-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-dimethylaminocarbonyl)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-N-phenyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepine-8-carboxamide;
rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-dihydrooxazol-2-yl]-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyl-8-
- 25 nitrodibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide;
rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-formyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]acetamide; or
rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-8-[1-(hydroxyimino)ethyl]-10-methyldibenzo[c,f]pyrido[1,2-a]azepin-2-yl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-
- 30 carboxamide.

49

5. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I according to any of claims 1 to 4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable excipients.
6. The compound of anyone of claims 1-4 for use in therapy.
- 5 7. Use of a compound of formula I according to any of claims 1 to 4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for rheumatology, hematology, pulmonology, dermatology, gastro-enterology, endocrinology, neurology or nephrology.

COMPUESTOS NO ESTEROIDES ÚTILES COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

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

Los receptores intracelulares son una clase de proteínas estructuralmente
relacionadas involucradas en la regulación de las proteínas del gen. Los
receptores esteroideos son un subconjunto de estos receptores, que incluye el
10 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.

15

Los moduladores del receptor glucocorticoide esteroide habituales
(glucocorticoides) como la prednisolona a.o. son agentes antiinflamatoR₁₀s muy
efectivos que son habitualmente utilizados para tratar enfermedades como Artritis
Reumatoide (RA), Enfermedad Inflamatoria del Intestino (IBD), Lupus, alergias,
20 asma, soriasis y para prevenir rechazo de trasplante (J.D. Baxter, Advances in
Internal Medicine 45; 317-349; 2000). Los efectos antiinflamatoR₁₀s de estos
compuestos se considera que son mediados a través de la inhibición de la
expresión de mediadores pro-inflamatoR₁₀s como las moléculas de adhesión,
citoquinas, quimioquinas y enzimas mediante un mecanismo que involucra la
25 interacción del GR unido al ligando con los factores de transcripción. Este
mecanismo se denomina como transrepresión (M. Karin, Cell 93;487-490; 1998).

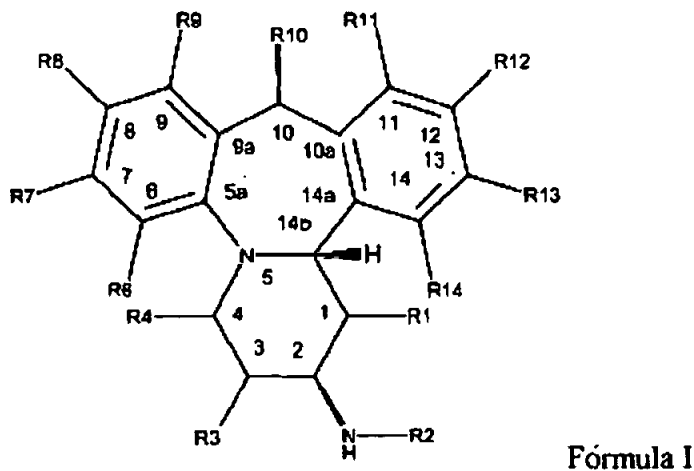
El uso de glucocorticoides esteroides habituales se acompaña mediante efectos metabólicos y otros colaterales (por ejemplo, diabetes, hipertensión, osteoporosis, caquexia muscular, a.o.). Parte de estos efectos colaterales se cree que son mediados a través de la interacción directa del GR unido al ligando a elementos
5 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
10 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
15 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.

20 La presente invención proporciona compuestos no esteroides que modulan la actividad del receptor glucocorticoide. Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos no esteroides de alta afinidad para la unión GR que muestra efectos antiinflamatoR₁₀s *in vitro* e *in vivo*. De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos que tienen una fórmula general I, o una
25 prodroga de éstos, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

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

5 presente invención se proporcionan compuestos que tienen una fórmula general I,



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

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

-R₁ es H o alquilo(C1-4);

-R₂ es -C(O)R₁₅ o -S(O)₂R₁₅

-R₃ es H, -alquilo(C1-4) o -OR₁₆

-R₄ es H, alquilo(C1-4) o -OR₁₆

15 -R₆ es -H o -C(R₁₆)NOR₁₆;

-R₇ es -H o -halógeno, -ciano;

-alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6) o -alquinilo (C2-6), todos opcionalmente sustituidos con -amino,

-hidroxilo o -halógeno;

20 -R₈ es -H, -ciano, -halógeno, -nitro;

- alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6), -alquinilo (C2-6) o -Oalquilo (C1-6), todos opcionalmente sustituidos con -amino, -hidroxilo o -halógeno;
- (hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -ciano, -halógeno, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) o -(hetero)arilo;
- 5 -C(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀ o -NHS(O)₂R₂₁;
- R₉ es -H, -halógeno, -ciano, o -alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido con -halógeno;
- R₁₀ es -H o -alquilo (C1-4);
- R₁₁ es -H;
- 10 -R₁₂ es -H, -ciano o -alquilo (C1-4);
- R₁₃ es -H, -alquilo (C1-4), -halógeno o -formilo;
- R₁₄ es -H, -halógeno, -ciano, -alquilo (C1-4) o -(hetero)arilo;
- R₁₅ es -H;
- alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6), -alquinilo (C2-6), -Oalquilo (C2-6), -Oalquenilo (C2-6) o -Oalquinilo (C2-6), todos opcionalmente sustituidos con uno o más -OH, -halógeno, -ciano o -(hetero)arilo;
- 15 -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4), -halógeno o -NH₂;
- NH₂, -(di)alquilamino (C1-4), -alquiltio (C1-4)alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) o -NR₁₆OR₁₆;
- 20 -R₁₆ es -H, -alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6) o -alquinilo (C2-6);
- R₁₇ es -H;
- alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con halógeno, -alcoxi (C1-4) o -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -halógeno, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);
- 25 -cicloalquilo (C3-6) o -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -halógeno, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);

-R₁₈ es -H, -NH₂ o -alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido con -OH, -halógeno, -ciano o -Salquilo (C1-4);

-R₁₉ es -H o -alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con -OH o -halógeno;

-R₂₀ es -H;

5 -alquilo (C1-6) o -alqueno (C2-6), ambos opcionalmente sustituidos por -halógeno, -Oalquilo (C1-6),

-(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4) o -halógeno;

-cicloalquilo(C3-6), -alcoxi (C1-6), -alqueno (C1-6);

-(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4));

10 -NH₂, -NHalquilo (C1-6) o -NH((hetero)arilo) y -R₂₁ es -H o -alquilo (C1-6).

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

15

El término -alquilo (C1-6) como se utiliza en la definición de la invención significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo y hexilo. Los preferidos son -alquilo (C1-4).

20

El término -alquilo (C1-4) 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. El más preferido es metilo.

25

El término -cicloalquilo (C3-6) significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de carbono.

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

El término -alquenilo (C2-6) significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado
5 que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo, pentenilo y
hexenilo. Los preferidos son -alquenilo (C2-4).

El término -alquenilo (C2-4) 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 (C2-6) significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado
que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y
hexinilo. Los preferidos son -alquinilo(C2-4).

15 El término -alquinilo(C2-4) significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado
que tiene 2-4 átomos de carbono, tal como etinilo y propinilo.

El término -Oalquilo (C1-6) significa -alquilo (C1-6) en donde -alquilo (C1-6) tiene
el significado definido previamente.

20

El término -Oalquenilo (C2-6) significa -alquenilo (C2-6) en donde -alquenilo (C2-
6) tiene el significado definido previamente.

El término -Oalquinilo (C2-6) significa -alquinilo (C2-6) en donde -alquinilo (C2-6)
25 tiene el significado definido previamente.

El término alquilo(C1-4) significa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado que se definió previamente. Se prefieren los grupos alquilo (C1-2). El más preferido es metoxi.

- 5 El término -alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) significa un -alcoxi (C1-4) adherido a un grupo -alquilo (C1-4), ambos grupos tienen los significados definidos previamente.

El término -S alquilo(C1-4) significa un grupo alquiltio(C1-4), el grupo alquilo(C1-4) tiene el significado previamente identificado.

10

El término alquiltio(C1-4)alquilo(C1-4) significa un grupo alquiltio(C1-4) unido a un grupo alquilo(C1-4), ambos tienen los significados previamente definidos.

- 15 El término -NHalquilo (C1-6) significa un grupo -alquilamina (C1-6), el grupo -alquilo (C1-6).

El término -NH(hetero)arilo significa un grupo -(hetero)arilamina, el grupo -(hetero)arilo tiene el significado definido previamente.

- 20 El término -alquiltio (C1-4)alquilo (C1-4) significa un grupo -alquiltio (C1-4) adherido a un grupo -alquilo (C1-4), ambos tienen el significado definido previamente.

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

25

El término -(hetero)arilo significa un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo de

57

N, O y S, tal como, pero no se limita a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, dihidrooxazolilo o furanilo.

El término sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que son,
5 dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con tejidos de humanos y animales inferiores sin la toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y con una proporción riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Ellas se pueden obtener durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la
10 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
15 similares. La función ácido se puede hacer reaccionar con una base orgánica o mineral, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

La invención así se relaciona con los compuestos de fórmula I como se definió aquí anteriormente.

20

Otro aspecto de la invención se relaciona con los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde $-R_3$, $-R_6$, $-R_7$, $-R_9$, $-R_{12}$, $-R_{13}$, $-R_{14}$ son $-H$ y $-R_4$, y $-R_{16}$ son $-H$ o $-alquilo$ (C1-4) y los otros grupos tienen los significados indicados.

25 Otro aspecto de la invención se dirige a compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde

$-R_1$ es $-H$;

-R₈ es -H, -ciano o -halógeno;

-(hetero)arilo opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4);

C(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉;

-R₁₀ es -alquilo (C1-4);

5 R₁₅ es -alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con uno o más -halógeno o -

(hetero)arilo; -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4), o -NH₂;

-(di)alquilamino (C1-4);

-R₁₇ es -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alcoxi (C1-4),

-R₁₈ es -H o -alquilo (C1-4); y

10 -R₁₉ es -H o -alquilo (C1-6);

En todavía otro aspecto la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde

-R₈ es -ciano,

15 -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4),;

-C(O)N(R₁₇), -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉.

En un aspecto adicional la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde

20 -(hetero)arilo en R₈ es un de anillo heteroaromático de 6 miembros

En todavía un aspecto adicional la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde el anillo heteroaromático en -(hetero)arilo en -R₈ contiene 1 o más átomos.

25

En todavía otro aspecto la invención se dirige a compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde -R₂ es -C(O)R₁₅.

En un aspecto adicional la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde $-R_{15}$ es un -(hetero)arilo de 5 miembros.

En otro aspecto la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la
5 Fórmula I en donde $-R_{15}$ es un -alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

La invención también reside en compuestos de acuerdo con la Fórmula I que son altamente específicos para el receptor glucocorticoide. La especificidad se puede
10 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.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar en una secuencia
25 de etapas de reacción como se muestra en las etapas A a I.

Etapas A

Tratamiento de antraquinona (1) con azida de sodio en ácido sulfúrico concentrado da acceso a la 5H-dibenzo[b,e]azepina-6,11-diona deseada (2) en rendimiento cuantitativo (Esquema 1)

5

Etapas B

Los compuestos de estructura general 2 pueden luego ser metilados para proporcionar los compuestos de estructura general 3.

10

Etapas C

Los compuestos de estructura general 3 se pueden luego reducir para proporcionar los compuestos de estructura general 4. La reacción anteriormente mencionada se conduce típicamente utilizando hidruro de aluminio litio como reactivo.

15

Etapas D

Los compuestos de estructura general 4 se pueden luego oxidar selectivamente para proporcionar el derivado morfantridina 5.

20

La reacción anteriormente mencionada se conduce típicamente a temperatura ambiente en la presencia de dióxido de manganeso.

25

Etapas E.F

Los compuestos de estructura general 5 luego se pueden hacer reaccionar en una forma Diels-Alder para formar el anillo D y proporcionar los compuestos tetracíclicos de estructura general 6. Estos compuestos se pueden luego reducir in-situ para proporcionar los alcoholes tetracíclicos de estructura general 7, que se
5 obtiene principalmente en la conformación trans.

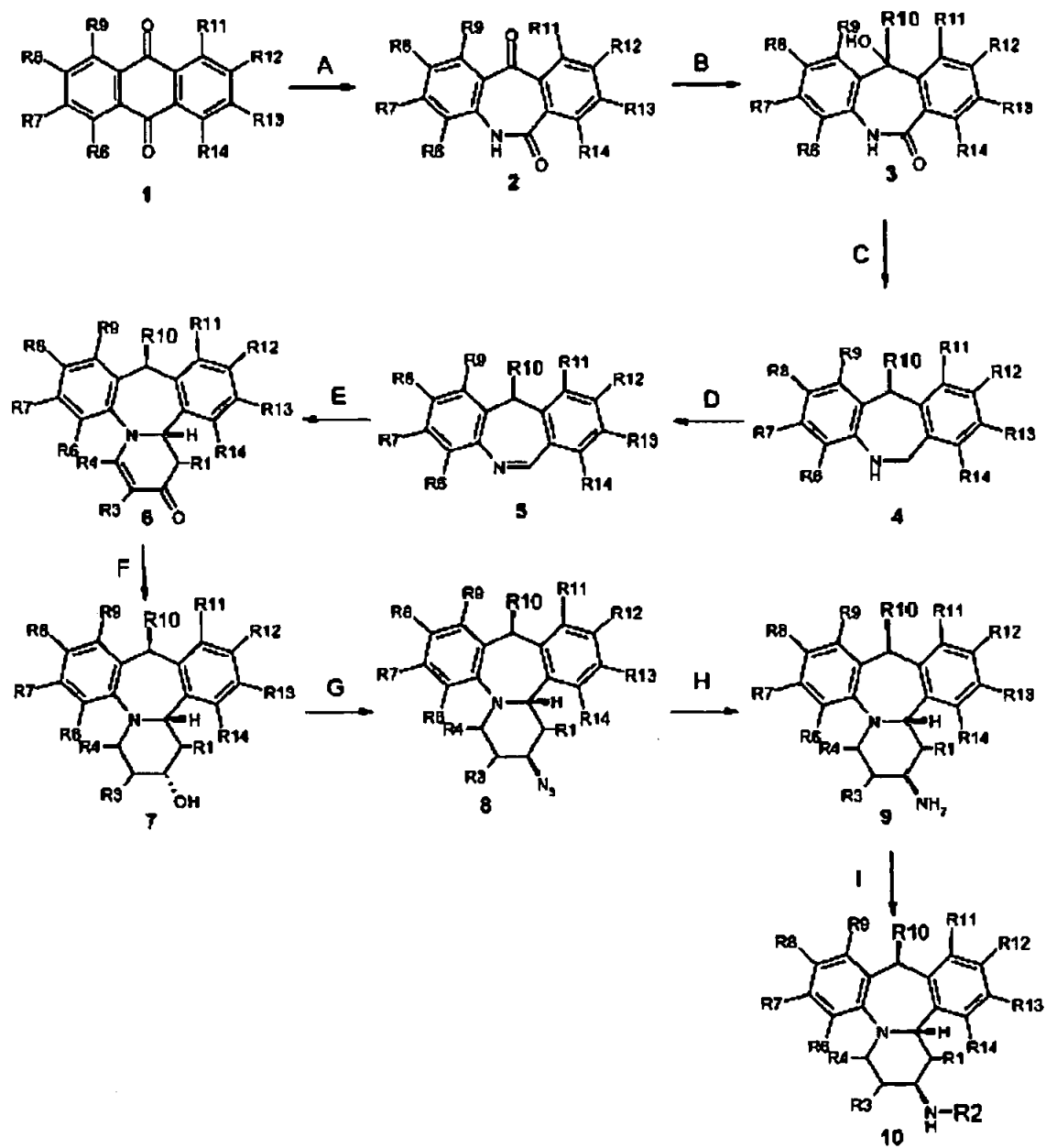
La primera reacción mencionada anteriormente se conduce típicamente a temperatura reducida en la presencia de dieno Danishefsky' y trifluorometanosulfonato de iterbio, con el uso de un disolvente orgánico. Los
10 productos crudos luego se reducen a temperatura ambiente en la presencia de borohidruro de sodio, con el uso de un disolvente orgánico.

Etapas G

15 Los compuestos de estructura general 7 se pueden luego hacer reaccionar bajo condiciones Mitsunobu para proporcionar los compuestos azida de estructura general 8.

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

82



Esquema 1

Etapas H

5

Los compuestos de estructura general 8 se pueden luego reducir para proporcionar los compuestos de amina libre de estructura general 9. La reacción anteriormente mencionada se conduce típicamente a temperatura ambiente en la presencia de trifenilfosfina y agua, con el uso de un disolvente orgánico.

10

Etapas I

Estos productos **9** luego se convierten en las amidas deseadas, carbamatos y ureas y sulfonamidas **10** mediante procedimientos generales.

- 5 Los compuestos **7**, **9** y **10** son los compuestos intermedios claves en la formación de todos los otros compuestos descritos. Estos compuestos, ya estén halogenados o se puedan halognar, etc. y luego modificar adicionalmente mediante métodos conocidos para proporcionar las entidades deseadas con el rel- (2R,10R,14bR)-estereoquímico deseado.

10

- Los compuestos de la presente invención poseen por lo menos tres átomos de carbono quiral y pueden por lo tanto ser obtenidos como enantiómeros puros, o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son conocidos en la técnica, por ejemplo cristalización de sales que se obtienen de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, procedimientos de resolución enzimática o cromatografía utilizando columnas quirales. Para la separación de los diastereómeros, se pueden utilizar las columnas de fase directa o columnas de fase inversa.
- 15

- 20 Se ha encontrado que los eutómeros tienen (2S,10S,14bS)-estereoquímico.

- Los compuestos de la presente invención modulan la actividad del receptor glucocorticoide. Los compuestos así se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades inmunológicas e inflamatorias. En particular los compuestos se pueden utilizar para tratar las enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide, artritis juvenil, y espondilitis anquilosante, enfermedades
- 25

dermatológicas que incluyen soriasis y pénfigo, trastornos alérgicos que incluyen rinitis alérgica, dermatitis atópica, y dermatitis de contacto, afecciones pulmonares que incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y otras enfermedades inmunes e inflamatorias que incluyen enfermedad de Crohn, colitis
5 ulcerativa, lupus sistémico eritematoso, hepatitis activa crónica autoinmune, osteoartritis, tendonitis, y bursitis. Adicionalmente, los compuestos se pueden utilizar para ayudar a prevenir el rechazo de órganos después del transplante 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 transplante de órgano.

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

20

Para medir la unión, se puede utilizar citosol aislado que contiene el GR expresado. Los compuestos marcados de manera radioactiva o fluorescencia también se pueden utilizar. Como compuesto de referencia, se pueden utilizar hormona nativa u otros compuestos que se unen al receptor. Como una
25 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
5 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
10 células anfitrionas adecuadas, por ejemplo en las células U2OS osteoblásticas humanas.

Los métodos para construir las líneas celulares que expresan el receptor glucocorticoide recombinante son bien conocidas en la técnica. (Sambrook et al.,
15 Molecular cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor última edición). 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 construcción de sistemas de expresión adecuados son todas, actualmente, bien conocidas en la
20 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 ligadura. Los elementos de control adecuados para la transcripción y la traducción de la secuencia codificante incluida se puede proporcionar a las secuencias que
25 codifican el ADN. Como es bien conocido, los sistemas de expresión están ahora disponibles los cuales son compatibles con una amplia variedad de anfitriones, incluyendo anfitriones procarióticos, tales como bacterias, y anfitriones

eucarióticos, tales como levaduras, células de planta, células de insecto, células de mamífero, células de aves y similares.

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

15

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

In vivo, el efecto antiinflamatorio de compuestos se puede ensayar en ratones que sean tratados con lipopolisacárido (LPS). Los compuestos se pueden administrar sistemáticamente en o antes del momento del tratamiento LPS. Los efectos antiinflamatorios se pueden cuantificar como una inhibición del $TNF\alpha$ inducido por LPS en el suero de ratones o cualquier otra citoquina o quimioquina inflamatoria

(S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection and Immunity*, 60; 976-982 (1992)). La potencia para inhibir la artritis se podría ensayar en el modelo de artritis inducida 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

5 artritis.

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

10

Las rutas de administración adecuadas para los compuestos de la fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, también denominadas aquí como el ingrediente activo son las inyecciones intramusculares, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o inyecciones intraperitoneales, administración oral o

15 intranasal. Preferiblemente, los compuestos se pueden administrar oralmente. La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica de éste, serán necesariamente dependiente del efecto terapéutico a ser logrado (por ejemplo, tratamiento de asma, R.A, I.B.D) y puede variar con el compuesto particular, la ruta de administración, y la edad y la

20 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 corporal por día por compuesto de la invención; preferiblemente, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; y más preferiblemente, desde aproximadamente

25 0.1 mg/kg a aproximadamente 1.5 mg/kg de peso corporal por día. Algún grado de optimización de dosis de rutina se puede requerir para determinar un patrón y nivel de dosificación óptimo.

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura, o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo utilizando cualquiera de los modos aceptados de administración de composiciones farmacéuticas. Así, la administración puede ser, por ejemplo, oramente, bucalmente (e.g., sublingualmente), nasalmente, parenteralmente, tópicamente, transdérmicamente, vaginalmente, o rectalmente, en la forma de sólido, semi-sólido, polvo liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura y elástica blanda, polvos, soluciones, suspensiones, aerosoles o similares, preferiblemente en formas de dosificación unitaria para administración simple de dosificación precisa

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 un solvato de estos para la preparación de un medicamento para inmunoterapia

15

Ejemplos

La numeración en los ejemplos se refiere al Esquema 1, en 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 de otra forma.

20

Una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (25.2 mL) y DCM (diclorometano) (8.4 mL) se enfría a 0° C, se agrega antraquinona (1) (5 g, 24 mmol), luego se agrega azida de sodio (1.84 g, 28.3 mmol) en pequeñas porciones durante un periodo de 1 h a 0-50° C. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se vierte en agua helada (300 mL). El producto se filtra, se lava con agua hasta que se libera el ácido y se seca para dar 5H-dibenzo[b,e]azepina-6,11-diona (2) como un sólido blanco (5.3 g, 100 %). Datos: $(m/z) = 224 (M+H)^+$.

25

A una suspensión de 5H-dibenzo[b,e]azepina-6,11-diona (2) (50 g, 0.22mol) en tolueno (800 mL) se agrega yoduro de magnesio metilo (3 M en Et₂O, 200 mL, 0.6 mol). La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante 6h, luego se vierte en
5 cloruro de amonio acuoso y se agita durante 10 minutos. El producto se filtra y se seca para dar 11- hidroxil-11-metil-5,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-6-ona (3) como un sólido blanco (51.6 g, 96 %). Datos: (m/z) = 240 (M+H)⁺.

Se agrega 11-hidroxil-11-metil-5,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-6-ona (3) (51.6g
10 0.22mol) a una suspensión de LiAlH₄ (33 g, 0.88 mol) en dioxano (850 mL). La mezcla de reacción se calienta a 105° C. Después de 2.5h bajo reflujo la mezcla de reacción se enfría, el exceso de LiAlH₄ se destruye con Na₂SO₄ acuoso (55 mL). Se agregan acetato de etilo (1.81) y Na₂SO₄ (440 g), la mezcla de reacción se agita durante 30 min.

15

Los sólidos se filtran y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El producto
crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de
etilo = 6: 4) para dar 6,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina (4) (28 g, 61 %)
Datos: (m/z) = 210 (M+H)⁺.

20

Una solución de 6,11 -dihidro-11-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina (4) (8 g, 38.3
mmol) en acetona (1500 mL) se enfría a 0° C y se agrega NBS (N-
bromosuccinamida; 6.81 g, 38.3 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20
min a 0° C, se apaga por adición de NaHCO₃ acuoso (300 mL) y se concentra bajo
25 presión reducida. El producto se extrae en acetato de etilo el cual se lava con
solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El
producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano:

acetato de etilo = 8: 2) para dar 2-bromo-6,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina (**4**, $R_8 = \text{Br}$; 32 g, 97 %) Datos: (m/z) = 288/290 ($M+H$)⁺.

A una solución de 2-bromo-6,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina (**4**, $R_8 = \text{Br}$; 32 g, 0.1 mmol) en DCM, se agrega MnO_2 (óxido de manganeso) (96.6 g, 1.11 mol) y la mezcla de reacción se le permite agitar durante la noche. La mezcla de reacción se filtra sobre decalite y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 8: 2) para dar 2-bromo-11-metil-11H-dibenzo[b,e]azepina (**5**, $R_8 = \text{Br}$; 29.4 g, 92 %). Datos: (m/z) = 286/288 ($M+H$)⁺.

A una solución agitada de 2-bromo-11-metil-11H-dibenzo[b,e]azepina (**5**, $R_8 = \text{Br}$; 666 mg, 2.33 mmol) se agrega triflato de iterbio (III) (146 mg, 0.23 mmol). Después de agitar durante 10 min. a temperatura ambiente se agrega dieno Danishefsky (0.89 mL, 4.66 mmol). La mezcla de reacción se le permite reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con NaHCO_3 acuoso, se extrae en acetato de etilo, se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice para dar 8-bromo-10,14b-dihidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2(1H)-ona (**6**, $R_8 = \text{Br}$; 338 mg, 41 %). Datos: (m/z) = 354/356 ($M+H$)⁺.

Una suspensión de 8-bromo-10,14b-dihidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2(1H)-ona (**6**, $R_8 = \text{Br}$; 13.07 g, 37 mmol) en etanol (700 mL) se enfría a 0° C y se agrega NaBH_4 (14 g, 370 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría, el exceso de NaBH_4 se destruye con acetona (300 mL), se agita durante 30 min. y se concentra

71

bajo presión reducida. El producto se extrae con acetato de etilo y NH_4Cl acuoso, se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 7: 3) para dar rel-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2(1H)-ol (7, $R_8 = \text{Br}$; 7.8 g, 60 %). Datos: (m/z) = 358/360 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Una solución agitada de rel-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2(1H)-ol (7, $R_8 = \text{Br}$; 5.0 g, 14 mmol) y trifenilfosfina (4.76 g, 18.1 mmol) en THF seco (150 mL) se enfría a 0° C y se agrega diisopropilazodicarboxilato (3.60 mL, 18.1 mmol). Se agrega, difenilfosforilazida (3.9 mL, 18.1 mmol) luego el enfriado se remueve. La reacción se le permite calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 95: 5) para proporcionar rel-[(2R,10R,14bR)-2-azido-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina (8, $R_8 = \text{Br}$; 4.7 g, 89 %). Datos: (m/z) = 383/385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

A una solución agitada de rel-[(2R,10R,14bR)-2-azido-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina (8, $R_8 = \text{Br}$; 4.7 g, 12.3 mmol) en THF (150 mL) y H_2O (4.5 mL) se agrega trifenilfosfina (3.86 g, 14.7 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 50° C luego se concentra bajo presión reducida para proporcionar rel-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-3-amina (9, $R_8 = \text{Br}$). Datos: (m/z) = 357/359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**10**, $R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

- 5 Se toma el crudo **9** ($R_8 = \text{Br}$) en MeOH (150 mL), se agregan trietilamina (3.4 mL, 24.6 mmol) y etiltrifluoroacetato (7.33 mL, 61.5 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 50° C y se mantiene durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida luego se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 8: 2) para proporcionar rel-N-
- 10 [(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**10**, $R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 4.7 g, 84 %).
Datos: (m/z) = 453/455 ($M+H$)⁺.

- Ejemplo 2,** rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**10**, $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCF}_3$).
- 15

- Una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 800 mg, 1.77 mmol) en NMP (N-metilpirrolidona) (15 mL) se desgasifica al burbujear nitrógeno durante 0.5
- 20 horas. Se agrega CuCN (395 mg, 4.43 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 7 horas a 20° C. La mezcla de reacción se apaga con una solución de NH_4OH al 25% en H_2O y el producto se extrae en acetato de etilo. Los orgánicos se lavan con una solución de NH_4OH al 25% en H_2O , solución salina, se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por
- 25 cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 8: 2) a rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-

43

a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**10**, $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 630 mg, 89 %).

Datos: $(m/z) = 400 \text{ (M+H)}^+$.

Ejemplo 3, rel-2,2-dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
5 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**, $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{CO-CHCl}_2$).

A una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{CN}$; $R_2 = \text{COCF}_3$; 78 mg, 0.195 mmol) en EtOH
(5 mL) se agrega una solución de NaOH 2N en H_2O (1 mL). La mezcla de reacción
se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apaga con H_2O y
10 se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos se lavan con solución salina, se
secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida para proporcionar la rel-N-
[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-
a]azepin-3-amina cruda (**9**, $R_8 = \text{CN}$; 60 mg, 100 %).

15 Una solución agitada de **9** ($R_8 = \text{CN}$; 108 mg, 0.356 mmol) y trietilamina (52 mL,
0.374 mmol) en DCM (4 mL) se enfría a 0°C . Se agrega cloruro de dicloroacetilo
(36 mL, 0.374 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2
horas. La reacción se apaga con una solución de NaHCO_3 saturado en H_2O y el
producto se extrae en DCM. Los orgánicos se secan y se concentran bajo presión
20 reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice,
seguido por HPLC preparativo. El secado por congelamiento de EtOH/ H_2O
proporciona rel-2,2- dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**, $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCHCl}_2$;
64 mg, 46 %). Datos: $(m/z) = 415 \text{ (M+H)}^+$.

25

Ejemplo 4, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**; $R_2 = \text{CF}_3$).

24

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 1, a partir de 5 para proporcionar rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida

5 (10: $R_2 = CF_3$). Datos: (m/z) = 375 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 5, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (10: $R_8 = CN$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

10

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = CN$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (10: $R_8 = CN$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 434 mg, 61 %).

15 Datos: (m/z) = 430 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 6, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2-difluoroacetamida (10: $R_8 = CN$, $R_2 = COCHF_2$).

20

A una solución de ácido difluoroacético (8.5 μ l, 0.135 mmol) en DCM (1 mL), se agregan TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (51 mg, 0.159 mmol) y DIPEA (N,N-Diisopropiletilamina) (26 μ l, 0.149 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 10 minutos se agrega una solución de 9 ($R_8 = CN$; 25 mg, 0.082 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apaga con una solución de $NaHCO_3$ saturado en H_2O y se extrae

25



con DCM. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y los orgánicos se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica con columna de cromatografía sobre sílice para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2-difluoroacetamida (**10**: $\text{R}_8 = \text{CN}$, $\text{R}_2 = \text{COCHF}_2$; 13 mg, 34 %). Datos: $(m/z) = 382 (\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 7, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida (**10**: $\text{R}_8 = \text{CN}$, $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{Me}$).

10

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($\text{R}_8 = \text{CN}$) para proporcionar **7**, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida (**10**: $\text{R}_8 = \text{CN}$, $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{Me}$; 13 mg, 34 %). Datos: $(m/z) = 382 (\text{M}+\text{H})^+$.

15

Ejemplo 8, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanosulfonamida (**10**: $\text{R}_8 = \text{CN}$, $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{Et}$).

20

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($\text{R}_8 = \text{CN}$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanosulfonamida (**10**: $\text{R}_8 = \text{CN}$, $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{Et}$; 12 mg, 30 %). Datos: $(m/z) = 396 (\text{M}+\text{H})^+$.

25

36

Ejemplo 9, rel-N'-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminosulfamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

- 5 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = \text{CN}$) para proporcionar rel-N'-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminosulfamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 12 mg, 29 %). Datos: (m/z) = 411 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

Ejemplo 10, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$).

- 15 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = \text{CN}$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; 15 mg, 35 %). Datos: (m/z) = 427 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

Ejemplo 11, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**10**: $R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

- 25 Una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 250 mg, 0.55 mmol) en tolueno se carga con $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 0.011 mmol) y 1-etoxiviniltributilestaño (587 μl , 1.73 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche bajo reflujo. Se

33

agrega una solución de HCl en H₂O (2 N, 3 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apaga con una solución de NaHCO₃ saturado en H₂O y el producto se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra
5 bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**10**: R₈ = COCH₃, R₂ = COCF₃; 150 mg, 65 %). Datos: (m/z) = 417 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 12**, rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: R₈ = COCH₃, R₂ = COC₃H₃N₂S).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el
15 **Ejemplo 3**, a partir de **10** (R₈ = COCH₃, R₂ = COCF₃) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: R₈ = COCH₃, R₂ = COC₃H₃N₂S; 27 mg, 54 %). Datos: (m/z) = 447 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 13**, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[1-(hidroxiiimino)etil]-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C(CH₃)NOH, R₂ = COCF₃).

Una solución agitada de **10** (R₈ = COCH₃, R₂ = COCF₃; 60 mg, 0.14 mmol) en
25 EtOH se carga con hidroxilamina.HCl (20 mg, 0.28 mmol) y piridina (35 µl, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 horas. La reacción se apaga con H₂O y el producto se extrae en acetato de etilo. Los

orgánicos se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice. El secado por congelamiento de acetonitrilo/H₂O proporciona rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[1-(hidroxiimino)etil]-10-metildibenzo [c,f]pirido-[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C(CH₃)NOH, R₂ = COCF₃; 50 mg, 80 %). Datos: (m/z) = 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 14, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₃).

A una solución agitada de **10** (R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 67 mg, 0.148 mmol) en una mezcla de dioxano (3 mL) y H₂O (0.5 mL) se agregan PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 8.8x10⁻³ mmol), K₃PO₄·7H₂O (60 mg, 0.178 mmol), AsPh₃ (3 mg, 0.010 mmol) y éster de 2,2-dimetil propanodiol cíclico de ácido piridina-4-borónico (78 mg, 0.408 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche bajo reflujo. La reacción se apaga con una solución de NaHCO₃ saturado en H₂O y el producto se extrae en DCM, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice proporcionando rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido-[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₃; 24 mg, 36 %). Datos: (m/z) = 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 15, rel-2,2-dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCHCl₂).

79

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-2,2-dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHCl_2$; 18 mg, 55 %). Datos: (m/z) = 467 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 16, rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_2Cl$).

10

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_2Cl$; 20 mg, 61 %). Datos: (m/z) = 468 ($M+H$)⁺.

15

Ejemplo 17, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = CO-CH_3$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCH_3$; 7 mg, 26 %). Datos: (m/z) = 398 ($M+H$)⁺.

25

Ejemplo 18, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]isoxazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_2NO$).

- 5 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]isoxazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_2NO$; 19 mg, 57 %).
Datos: $(m/z) = 451 (M+H)^+$.

10

Ejemplo 19, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-5-metil-isoxazol-3-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_4H_4NO$).

- 15 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-5-metil-isoxazol-3-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_4H_4NO$; 22 mg, 67 %). Datos: $(m/z) = 465 (M+H)^+$.

20

Ejemplo 20, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

- 25 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-

il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 20 mg, 59 %). Datos (m/z) = 482 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 21, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2-tiofenacetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_5H_5S$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2-tiofenacetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_5H_5S$) 21 mg, 62 %). Datos: (m/z) = 480 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 22, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, 4-piridina, $R_2 = SO_2Me$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Me$; 19 mg, 62 %). Datos: (m/z) = 434 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 23, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanosulfonamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Et$).

22

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanosulfonamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Et$; 10 mg, 32 %). Datos: (m/z) = 448 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 24, rel-N'-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminosulfamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-N'-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminosulfamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$; 14 mg, 42 %). Datos: (m/z) = 463 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 25, rel-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHF_2$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 6, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHF_2$; 15 mg, 50 %). Datos: (m/z) = 434 ($M+H$)⁺.

83

Ejemplo 26, rel-4-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_2H_2N_3O$).

- 5 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 6, a partir de **9** ($R_8 = C_5H_4N$) para proporcionar rel-4-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_2H_2N_3O$; 23 mg, 70 %). Datos: (m/z) = 467 ($M+H$)⁺.

10

Ejemplo 27, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$).

- 15 A una solución agitada de **10** ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$; 100 mg, 0.22 mmol) en dioxano tributilestanilpirimidina (98 mg, 0.26 mmol), se agregan CsF (72 mg, 0.473 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (dibencilidenoacetona paladio, 6 mg, 6.6 μ mol) y $P(tBu)_3$ (10% de solución en hexano, 26 μ mol). La mezcla de reacción se agita durante la noche bajo reflujo. La reacción se apaga con H_2O y los orgánicos se extraen en acetato
- 20 de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice, seguido por HPLC preparativo. El secado por congelamiento de acetonitrilo/ H_2O proporciona rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-2-
- 25 il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$; 31 mg, 31 %). Datos: (m/z) = 453 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 28, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8- (pirimidin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

- 5 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 14 mg, 47 %). Datos: (m/z) = 483 ($M+H$)⁺.

10

Ejemplo 29, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirazin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$).

- 15 Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 27, a partir de **10** ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirazin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$; 24 mg, 24 %). Datos: (m/z) = 453 ($M+H$)⁺.

20

Ejemplo 30, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3, 4, 10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de metilo (**10**: $R_8 = COOCH_3$, $R_2 = COCF_3$).

- 25 A una solución de **10** ($R_8 = CN$, $R_2 = COCF_3$; 400 mg, 1 mmol) en EtOH (20 mL) se agrega una solución de KOH 6 N en H₂O (8.5 mL). La mezcla se calienta en el microondas a 120° C (175 Watt) durante 3 horas. La mezcla de reacción se

AS

neutraliza con una solución de HCl 2 N en H₂O. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se coevapora con tolueno.

El residuo se toma en MeOH (30 mL) y se agregan trietilamina (277 µl, 2 mmol) y trifluoroacetato de etilo (597 µl, 5 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 55° C y luego se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice para proporcionar (**10**: R₈ = COOH, R₂ = COCF₃; 331 mg, 79 %).

10 A una solución agitada de **10** (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃; 30 mg, 0.072 mmol) en metanol (2 mL) a 0° C, se agrega tionilcloruro (300 µl, 3.46 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con una solución de NaHCO₃ saturado en H₂O y el producto se extrae en acetato de etilo. Los orgánicos se lavan con solución salina, se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 8: 2). El secado por congelamiento de acetonitrilo/H₂O proporciona rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de metilo (**10**: R₈ = COOCH₃, R₂ = COCF₃; 10.3 mg, 33 %). Datos: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 31, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil 2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de etilo (**10**: R₈ = COOCH₂CH₃, R₂ = COCF₃).

25

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 30, a partir de **10** (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃) para proporcionar rel-

(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de etilo (**10**: $R_8 = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 18.9 mg, 59 %). Datos: (m/z) = 447 ($M+H$)⁺.

- 5 **Ejemplo 32**, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil 2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de propilo (**10**: $R_8 = \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el

- 10 **Ejemplo 30**, a partir de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para proporcionar rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil 2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de propilo (**10**: $R_8 = \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 10.3 mg, 33 %). Datos: (m/z) = 461 ($M+H$)⁺.

- 15 **Ejemplo 33**, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

A una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 40 mg, 0.096 mmol) en

- 20 DMF, se agregan TBTU (46 mg, 0.144 mmol) y DIPEA (84 μl , 0.48 mmol). Luego se agrega anilina (10 μl , 0.11 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 40 horas a temperatura ambiente. La reacción se apaga con H_2O y los orgánicos se extraen en DCM. La capa orgánica se seca sobre a separation filter y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por HPLC preparativo, este
- 25 proporciona rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 27.3 mg, 58 %). Datos: (m/z) = 494 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 34, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-(piridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

5

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 33, a partir de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para proporcionar rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-(piridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 17.5 mg, 37 %). Datos: (m/z) = 495 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 495 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 35, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_6\text{NO})$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 33, a partir de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_6\text{NO})$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 35.5 mg, 71 %). Datos: (m/z) = 525 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 36, rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-N-(2-metoxifenil)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_7\text{H}_7\text{O})$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 33, a partir de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-N-(2-metoxifenil)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-dibenzo[c,f]-pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONHC}_7\text{H}_7\text{O}$, $R_2 =$
5 COCF_3 ; 30.3 mg, 61 %). Datos: (m/z) = 524 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 37, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 =$
10 $\text{C}_2\text{N}_4\text{H}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

A una solución de **10** ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 210 mg, 0.53 mmol) en DME (3 mL), se agregan trimetilsililazida (278 μl , 2.12 mmol) y dibutiltinóxido (52 mg, 0.21 mmol). La mezcla se calienta en el microondas a 160° C (300 Watt) durante 45 min. La mezcla de reacción se apaga con NaOH 0.2 N y se lava con acetato de
15 etilo. Luego la capa de agua básica se acidifica con HCl 2 N y se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con H_2O y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida para proporcionar (**10**, $R_8 = \text{CN}_4\text{H}$, $R_2 =$
20 COCF_3 ; 208 mg, 89 %). Datos: (m/z) = 443 ($M+H$)⁺.

A una solución de **10** ($R_8 = \text{CN}_4\text{H}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 200 mg, 0.45 mmol) en acetona/DMF (1/1 20 mL) se agrega Na_2CO_3 (72 mg, 0.68 mmol) seguido por Mel (280 μl , 4.5 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se apaga con HCl 2N y se extrae en acetato de etilo. La
25 capa orgánica se lava con H_2O y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 6: 4) para proporcionar rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-

il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**, $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$; 99 mg 48 %). Datos: (m/z) = 457 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 38, rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCCIF_2$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCCIF_2$; 24 mg, 73 %). Datos: (m/z) = 473 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 39, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 17 mg, 50 %). Datos: (m/z) = 487 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 40, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4N_2H_3$, $R_2 = COCF_3$).



Una solución de **10** ($R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 1.9 g, 4.19 mmol), KOAc (1.23g, 12.6 mmol) y bispinacolatoboro (1.17 g, 4.61 mmol) en DMF (60 mL) se desgasifica al burbujear nitrógeno durante 15 minutos. Se agrega $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ ([1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); 103 mg, 0.13 mmol) y la mezcla de
5 reacción se agita durante la noche a 80° C. La reacción se apaga con H_2O y el producto se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 85: 15) para proporcionar **10** ($R_8 = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{BO}_2$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 1.06 g, 51 %). Datos:
10 (m/z) = 501 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

A una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{BO}_2$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 1.12g, 2.24 mmol) en una mezcla de dioxano (42 mL) y H_2O (7 mL) se agregan $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (47 mg, 0.067 mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (910 mg, 2.69 mmol), AsPh_3 (47 mg, 0.154 mmol) y 4,6-
15 dicloropirimidina (918 mg, 6.16 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 100° C. La reacción se apaga con una solución de NaHCO_3 saturado en H_2O y el producto se extrae en acetato de etilo, se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice proporcionando (**10**: $R_8 = \text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{Cl}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 0.64g, 63 %). Datos: (m/z) = 487 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
20

A una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{Cl}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 614 mg, 1.26 mmol) en THF (50 mL) y amoníaco (22 mL), se agrega zinc (2.17g 33.2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas bajo reflujo. La reacción se apaga con una
25 solución de NaHCO_3 saturado en H_2O y se filtra sobre decalite. El producto se extrae en acetato de etilo, se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía

de columna sobre sílice proporcionando rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$; 485 mg, 85 %). Datos: $(m/z) = 453$ $(M+H)^+$.

5

Ejemplo 41, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$).

- 10 A una solución agitada de **10** ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 50 mg, 0.10 mmol) en una mezcla de dioxano (3 mL) y H_2O (0.5 mL) se agregan $PdCl_2(PPh_3)_2$ (6 mg, 8.55 μmol), $K_3PO_4 \cdot 7H_2O$ (40 mg, 0.12 mmol), $AsPh_3$ (6 mg, 19.6 μmol) y 2-bromopiridina (26.3 μl , 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 100° C. La reacción se apaga con una solución de $NaHCO_3$ saturado en
- 15 H_2O y el producto se extrae en acetato de etilo, se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice seguido por HPLC preparativo para proporcionar la rel-2,2,2-trifluoro-N- [(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida pura. (**10**: $R_8 =$
- 20 C_5H_4N , $R_2 = COCF_3$; 8 mg, 18 %). Datos: $(m/z) = 452$ $(M+H)^+$.

Ejemplo 42, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

25

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-N-

[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 20 mg, 62 %). Datos: $(m/z) = 483 (M+H)^+$.

- 5 **Ejemplo 43**, rel-2,2-cloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCHCl_2$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el

10 **Ejemplo 3**, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-2,2-cloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCHCl_2$; 17 mg, 53 %). Datos: $(m/z) = 468 (M+H)^+$.

- 15 **Ejemplo 44**, rel-N-[2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COSO_2CH_3$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el

20 **Ejemplo 3**, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida (**10**; $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COSO_2CH_3$; 22 mg, 72 %). Datos: $(m/z) = 435 (M+H)^+$.

- 25 **Ejemplo 45**, rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCCIF_3$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10** ; $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCClF_3$, 5 23 mg, 70 %). Datos: (m/z) = 469 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 46 rel-5-amino-N-[2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-4-carboxamida 10 (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCH_2N_3O$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 6, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para proporcionar rel-5-amino-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8- 15 (pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-4-carboxamida (**10** ; $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCH_2N_3O$; 22 mg, 68 %). Datos: (m/z) = 468 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 47, rel-2,2,2-trifluoro-N-[2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_2 = COCF_3$, $R_4 = CH_3$).

20

A una solución agitada de **9** ($R_4 = CH_3$; 34 mg, 0.12 mmol) (preparada en una forma análoga como se describió anteriormente en el Ejemplo 1); en MeOH (5 mL), se agregan trietilamina (81 µl, 0.58 mmol) y etiltrifluoroacetato (69 µl, 0.58 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 50° C y se mantiene durante 5 horas. La mezcla 25 de reacción se concentra bajo presión reducida luego se purifica por cromatografía de columna sobre sílice para proporcionar rel-2,2,2-trifluoro-N-[2R,10R,14bR)-

1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida
(10: $R_2 = \text{COCF}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$). (24 mg 53 %). Datos: $(m/z) = 389 \text{ (M+H)}^+$ -

Ejemplo 48, rel-N-[2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
5 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]N'-metil-N'-metoxiurea (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 =$
CON(CH₃)O(CH₃)).

A una solución agitada de 9 ($R_8 = \text{CN}$; 75 mg, 0.248 mmol) en acetato de etilo (4
mL), se agregan una cantidad catalítica de carbono activado y
10 triclorometilcloroformato (35 mL, 0.298 mmol). La mezcla de reacción se calienta a
temperatura de reflujo. Después de 5 horas la mezcla de reacción se filtra
sobre decalite y se concentra bajo presión reducida para dar 9 ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 =$
CNO).

15 A una solución agitada de isocianato 9 ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{CNO}$) en acetato de etilo (10
mL) se agregan Et₃N (173 mL, 1.25 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina.HCl (121 mg
1.25 mmol) y la reacción se agita durante la noche a 50° C. Luego la reacción se
apaga con solución de NaHCO₃ saturada en H₂O y el producto se extrae en
acetato de etilo. Los orgánicos se lavan con H₂O, una solución saturada de NaCl
20 en H₂O, se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. El producto
crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice seguido por HPLC
preparativo. El secado por congelamiento a partir de acetonitrilo/ H₂O proporciona
rel-N-[2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]N'-metil-N'-metoxiurea (10: $R_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$,
25 $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_3)$); 30 mg.31%), Datos ; $(m/z) = 391 \text{ (M+H)}^+$.

95

Ejemplo 49, rel-N-[2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2-hidroacetamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OH}$).

- 5 A una solución agitada de **9** ($R_8 = \text{CN}$; 25 mg, 0.0825 mmol) y trietilamina (14 mL, 0.99 mmol) en DCM (2 mL) se enfría a 0° C. se agrega acetoxiacetilcloruro (11 mL, 0.099 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apaga con una solución de NaHCO_3 saturado en H_2O y el producto se extrae en DCM. Los orgánicos se secan y se concentran bajo presión reducida.
- 10 El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice para dar **10** ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; 30 mg, 90%). Datos: (m/z) = 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- A una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; 30 mg, 0.075 mmol) en MeOH (3 mL) se agrega KOH (42 mg, 0.75 mmol) en H_2O (1.5 mL) y la
- 15 mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vierte en H_2O y el producto se extrae en acetato de etilo. Los orgánicos se lavan con H_2O y solución salina, se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice, seguido por HPLC preparativo. El secado por
- 20 congelamiento de acetonitrilo/ H_2O proporciona rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2-hidroxiacetamida (**10**, $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OH}$; 7.5 mg, 28%). Datos: (m/z) = 362 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 25 **Ejemplo 50,** rel-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-dimetilaminocarbonil)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para proporcionar rel-
(2R,10R,14bR)-2-[(N,N- dimetilaminocarbonil)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
5 metil-N-fenildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$,
 $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$; 7.4 mg, 30%). Datos: (m/z) = 469(M+H)⁺.

Ejemplo 51, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-
1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida
10 (**10**: $R_8 = \text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

A una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 200 mg, 0.48 mmol) en DCM (4 mL) y DMF (una gota), se agrega oxalilcloruro (65 mL, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se
15 concentra bajo presión reducida. El cloruro ácido crudo se disuelve en DCM (1 mL) y se agrega a una solución de amino etanol (60 mL, 0.96 mmol) y Et₃N (130 mL, 0.96 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se apaga con una solución de NaHCO₃ saturado en H₂O y el producto se extrae en acetato de etilo. Los orgánicos se lavan con una
20 solución de NaCl saturada en H₂O, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice para dar (**10**: $R_8 = \text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 152 mg, 69%).

A una solución agitada de **10** ($R_8 = \text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 150 mg, 0.325 mmol) en DCM (5 mL), se agrega SOCl₂ (90 mL, 0.65 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apaga con una solución de NaHCO₃ saturado en H₂O y el producto se extrae en DCM.

Los orgánicos se lavan con una solución de NaCl saturada en H₂O, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice para dar rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-

5 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₃H₄NO, R₂ = COCF₃; 60 mg, 42%). Datos: (m/z) = 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 52, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
10 metil-8-nitrodibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = NO₃, R₂ = COCF₃).

Una solución de **10** (R₈ = H, R₂ = COCF₃; 76 mg, 0.2 mmol) en DCM (1.5 mL) se enfría a 0° C y se agrega ácido nítrico humeante (21 µl, 0.5 mmol) en porciones. El baño de agua/hielo se remueve y la mezcla de reacción se vuelve roja. Después
15 de 10 min la reacción se apaga con NaHCO₃ acuoso, se extrae con DCM, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 7:3) seguido por HPLC preparativo. El secado por congelamiento de acetonitrilo/ H₂O proporciona
20 rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida) (**10**, R₈ = NO₂, R₂ = COCF₃; 6 mg, 7%). Datos: (m/z) = 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 53, rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida
25 (**10**: R₈ = CHO, R₂ = COCF₃).

98

Se agrega cloruro de oxalilo (0.594 mL, 6.8 mmol) en forma de gota a una solución agitada de N,N-dimetilformamida (3.5 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 25 min a 0° C y se forma un precipitado blanco. Una solución de **10** ($R_8 = H$, $R_2 = COCF_3$; 510 mg, 1.36 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.5 mL) luego se
5 agrega a la mezcla de reacción y se calienta a 70° C. Después de 1.5 h la mezcla de reacción se enfría, se apaga con $NaHCO_3$ acuoso y el producto se extrae en acetato de etilo, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 7:3) seguido por HPLC preparativo. El secado por congelamiento
10 de acetonitrilo/ H_2O proporciona rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**, $R_8 = CHO$, $R_2 = COCF_3$; 164 mg, 30%). Datos: (m/z) = 403($M+H$)⁺.

Ejemplo 54, rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[1-(hidroxiimino)etil]-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C(CH_3)NOH$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$).

Este compuesto se prepara, en una forma análoga como se describe en el Ejemplo 13, a partir de **10** ($R_8 = COCH_3$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$) para proporcionar rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[1-(hidroxiimino)etil]-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**:
20 $R_8 = C(CH_3)NOH$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 170 mg, 49%). Datos: (m/z) = 462 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 55 Actividad de unión del receptor Glucocorticoide

25

La afinidad de los compuestos se ensaya utilizando un kit de Ensayo Competidor del Receptor Glucocorticoide (PanVera®). Los componentes del kit se descongelan

99

desde - 80°C sobre hielo (Fluormona GS1, GR humano recombinante (GR)) o a temperatura ambiente (amortiguador de selección GR, péptido estabilizante y DTT). 10 mM de compuestos de ensayo se diluyen manualmente a 20 µM luego serialmente diluidos a un rango de concentración final de 10 µM a 0.1 nM

5 utilizando el BioMek 2000 (Beckman-Coulter) en una placa de 384 pozos de pared negra (Matrix Technologies). En el siguiente orden: fluormona GS1 (1 nM de concentración final) se agrega a todos los pozos excluidos los pozos de control de amortiguador GR (4 nM de concentración final) se agrega a todos los pozos excepto el mínimo y los pozos de control amortiguado, cortisol (10 µM de

10 concentración final) se agrega a los pozos de control GS1 de fluormona solamente, el amortiguador se agrega a todos los pozos a un volumen final de 40 µl. La placa se cubre e incuba a temperatura ambiente con agitación durante 90 minutos. Las lecturas se toman utilizando el Analizador (LJL) en modo de lectura de polarización de fluorescencia. La proporción MilliP se calcula de las lecturas

15 cps obtenidas en modo paralelo y perpendicular. El efecto porcentual del ligando de unión se calcula en cada concentración y las curvas respuesta de dosis de se grafican permitiendo se calcule el EC₅₀. Este se compara con el estándar conocido (11β,17β)-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (CAS No. 189035-07-2), EC₅₀ = 10⁻⁸ M). Todos los compuestos ejemplificados

20 tienen actividades de unión < 2 x 10⁻⁸ M.

Ejemplo 56 Respuestas funcionales *in vitro*

Para cuantificar la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión del gen

25 inflamatorio *in vitro*, se evalúan las respuestas de los compuestos en la línea celular humana U2OS que es establemente transfectada con el ADN GR recombinante humano. Las células U2OS se estimulan con TNFα e IFNγ que

conduce a la secreción de MCP-1 en el sobrenadante. La secreción de MCP-1 se cuantifica indirectamente mediante el uso de dos anticuerpos antihumano-MCP-1, uno marcado con el donante fluorescente, el segundo marcado con Aloficocianina aceptador fluorescente (APC). La secreción del MCP-1 en el sobrenadante es

5 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 cuantifica y los valores EC_{50} se calculan. Todos los compuestos ejemplificados se prueban en este ensayo y han mostrado potentes propiedades antiinflamatorias in

10 Vitro de $< 2 \times 10^{-8}$ M.

Ejemplo 57 Actividad antiinflamatoria *in vivo*

La potencia de los compuestos para inhibir la inflamación se cuantifica en un

15 modelo en el cual se tratan ratones con lipopolisacárido (LPS). Los efectos antiinflamatorios se pueden cuantificar como inhibición del TNF α inducido por LPS (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection & Immunity*, 60; 976-982 (1992)). Los ratones se tratan i.p. con 0.5 mg/kg de LPS. Los compuestos de acuerdo con la fórmula I fueron se dosifican sistemáticamente mediante administración oral en 1

20 hora antes de la inducción con LPS. Hora y media después de la inducción LPS, se recolecta suero y los ratones se sacrifican. Los niveles de TNF α en suero se cuantifican utilizando un kit Elisa comercialmente disponible de acuerdo con las descripciones del proveedor. Una selección (ejemplos 3, 5, 12, 16, 19, 20, 26, 38, 39, 42, 54) de los compuestos ejemplificados se prueban en este modelo. Todos

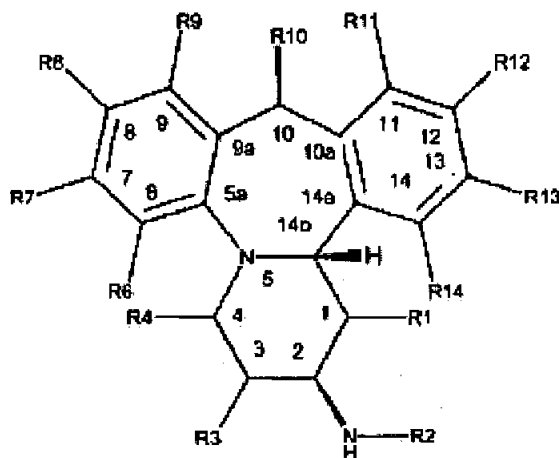
25 los compuestos probados muestra actividad antiinflamatoria en el modelo con $ED_{50} < 10$ mg/kg).

**Ejemplo 58** Actividad antiartrítica *in vivo*

La capacidad de los compuestos para inhibir la artritis se ensaya en un modelo de Artritis Inducido por Colágeno tipo II en ratones (D.E. Trentham et al. J Exp Med 5 146; 857-868 (1977)). En este modelo ratones Dbu/1 machos se inmunizan y refuerzan (después de 3 semanas) con Colágeno. La artritis se califica como el hinchamiento de las patas. Los ratones que desarrollan artritis se tratan oralmente durante 3 semanas con prednisolona o compuestos de acuerdo con la fórmula I (el modelo terapéutico). En el modelo, se califica el desarrollo adicional de artritis 10 como el hinchamiento de la pata 3 veces a la semana. Después de 3 semanas, los ratones se sacrifican. La potencia de los compuestos para inhibir la artritis se cuantifica como la capacidad para inhibir el hinchamiento de la pata. Una selección (ejemplos 5, 12, 19, 20, 39, 54) de los compuestos ejemplificados se prueban en este modelo. Todos los compuestos probados muestra actividad 15 antiartrítica en el modelo con ED50 < 10 mg/kg).

REIVINDICACIONES

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



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

en donde los grupos R tienen los siguientes significados:

-R₁ es H o alquilo(C1-4);

10 -R₂ es -C(O)R₁₅ o -S(O)₂R₁₅

-R₃ es H, -alquilo(C1-4) o -OR₁₆

-R₄ es H, alquilo(C1-4) o -OR₁₆

-R₆ es -H o -C(R₁₆)NOR₁₆;

-R₇ es -H o -halógeno, -ciano;

15 -alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6) o -alquinilo (C2-6), todos opcionalmente sustituidos con -amino, -hidróxilo o -halógeno;

-R₈ es -H, -ciano, -halógeno, -nitro;

-alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6), -alquinilo (C2-6) o -Oalquilo (C1-6), todos opcionalmente sustituidos con -amino, -hidróxilo o -halógeno;

20 -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -ciano, -halógeno, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) o -(hetero)arilo;

-C(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀ o -NHS(O)₂R₂₁;

-R₉ es -H, -halógeno, -ciano, o -alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido con -halógeno;

5 -R₁₀ es -H o -alquilo (C1-4);

-R₁₁ es -H;

-R₁₂ es -H, -ciano o -alquilo (C1-4);

-R₁₃ es -H, -alquilo (C1-4), -halógeno o -formilo;

-R₁₄ es -H, -halógeno, -ciano, -alquilo (C1-4) o -(hetero)arilo;

10 -R₁₅ es -H;

-alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6), -alquinilo (C2-6), -Oalquilo (C2-6), -Oalquenilo (C2-6) o -Oalquinilo (C2-6), todos opcionalmente sustituidos con uno o más -OH, -halógeno, -ciano o -(hetero)arilo;

15 -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4), -halógeno o -NH₂;

-NH₂, -(di)alquilamino (C1-4), -alquiltio (C1-4)alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) o -NR₁₆OR₁₆;

-R₁₆ es -H, -alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6) o -alquinilo (C2-6);

-R₁₇ es -H;

20 -alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con halógeno, -alcoxi (C1-4) o -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -halógeno, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);

-cicloalquilo (C3-6) o -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -halógeno, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);

25 -R₁₈ es -H, -NH₂ o -alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido con -OH, -halógeno, -ciano o -Salquilo (C1-4);

-R₁₉ es -H o -alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con -OH o -halógeno;

-R₂₀ es -H;

-alquilo (C1-6) o -alquenilo (C2-6), ambos opcionalmente sustituidos por -halógeno, -Oalquilo (C1-6), -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4) o -halógeno;

5 -cicloalquilo(C3-6), -alcoxi (C1-6), -alqueniloxi (C1-6); o

-(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4)); -NH₂, -NHalquilo (C1-6) o -NH((hetero)arilo);

-R₂₁ es -H o -alquilo (C1-6).

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde -R₃, -R₆, -R₇, -R₉, -R₁₂, -R₁₃, -R₁₄ son -H y -R₄, y -R₁₆ son -H o -alquilo (C1-4) .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde -R₁ es -H; -R₈ es -H, -ciano o -halógeno;

15 -(hetero)arilo opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4);

C(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉;

-R₁₀ es -alquilo (C1-4);

R₁₅ es -alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con uno o más -halógeno o -(hetero)arilo;

20 -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C1-4), o -NH₂;

-(di)alquilamino (C1-4);

-R₁₇ es -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -alcoxi (C1-4),

-R₁₈ es -H o -alquilo (C1-4); y

-R₁₉ es -H o -alquilo (C1-6).

25

4. Un compuesto seleccionado del grupo de

- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 5 rel-2,2-dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
- 10 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2-difluoroacetamida;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida;
- 15 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanosulfonamida;
- rel-N'-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminosulfamida;
- 20 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
- 25

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[1-(hidroxiimino)etil]-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

5 rel-2,2-dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

10 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]isoxazol-5-carboxamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-5-metil-isoxazol-3-carboxamida;

15 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2-tiofenacetamida;

20 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanosulfonamida;

rel-N'-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminosulfamida;

25 rel-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

- rel-4-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- 5 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirazin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-
- 10 trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de metilo;
- rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil 2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de etilo;
- rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil 2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de propilo;
- 15 rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida;
- rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-(piridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida;
- rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-10-
- 20 metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida;
- rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-N-(2-metoxifenil)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida;
- rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-
- 25 metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

rel-2,2-cloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanosulfonamida;

rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-5-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-4-carboxamida;

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,4S,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N'-metil-N'-metoksiurea;

rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2-idroxiacetamida;

rel-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-dimetilaminocarbonil)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida;

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-
1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-
il]acetamida;

5 rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-
nitrodibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-
metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida; o

10 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[1-(hidroxiimino)etil]-10-
metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-
carboxamida.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I
de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal
farmacéuticamente aceptable de este y uno o más excipientes
15 farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso en
terapia.

20 7. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para
la fabricación de un medicamento para reumatología, hematología,
neumología, dermatología, gastroenterología, endocrinología, neurología o
nefrología.

25

110

COMPUESTOS NO ESTEROIDES ÚTILES COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

RESUMEN

5

Esta invención se relaciona con derivados de aminoácido de fórmula (I) en donde los grupos R tienen los siguientes significados: -R₁ es -H o -alquilo (C1-4); -R₂ es -C(O)R₁₅ o -S(O)₂R₁₅; -R₃ es -H, -alquilo (C1-4) o -OR₁₆; -R₄ es -H, -alquilo (C1-4) o -OR₁₆; -R₆ es -H o -C(R₁₆)NOR₁₆; -R₇ es -H, -halógeno, -ciano; -alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6) o -alquinilo (C2-6), todos opcionalmente sustituidos con -amino, -hidroxilo o -halógeno; -R₈ es -H, -ciano, -halógeno, -nitro; -alquilo (C1-6), -alquenilo (C2-6), -alquinilo (C2-6) o -Oalquilo (C1-6), todos opcionalmente sustituidos con -amino, -hidroxilo o -halógeno; -(hetero)arilo, opcionalmente sustituido con -ciano, -halógeno, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) o -

10 (hetero)arilo; -C(R₁₆)NOR₁₆; -C(O)N(R₁₇)₂; -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, o -NHS(O)₂R₂₁; -R₉ es -H, -halógeno, -ciano, o -alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido con -halógeno; -R₁₀ es -H o -alquilo (C1-4); -R₁₁ es -H; -R₁₂ es -H, -ciano o -alquilo (C1-4); -R₁₃ es -H, -alquilo (C1-4), -halógeno o -formilo; -R₁₄ es -H, -halógeno, -ciano, -alquilo (C1-4) o -(hetero)arilo; o una sal farmacéuticamente

20 aceptable de estos. Los compuestos de esta invención son altamente específicos para el receptor glucocorticoide y se pueden utilizar para tratar enfermedades inflamatorias.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/55 A61P29/00 A61P5/44

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 A61K A61P

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, 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	EP 1 201 655 A (PFIZER PRODUCTS INC) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document	1,5-7
A	WO 2004/009017 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; VACCARO, WAYNE; YANG, BINGWEI, VERA; KIM) 29 January 2004 (2004-01-29) abstract; claims	1,5-7
A	US 4 016 161 A (VAN DER BURG, WILLEM JACOB) 5 April 1977 (1977-04-05) abstract; claims	1,5-7
A	US 3 914 305 A (BRUDERLEIN ET AL) 21 October 1975 (1975-10-21) abstract	1,5-7



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

18 September 2006

Date of mailing of the international search report

26/09/2006

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/065696

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1201655	A	02-05-2002	AT 303992 T	15-09-2005
			AU 784269 B2	02-03-2006
			AU 8362201 A	02-05-2002
			BR 0104836 A	15-10-2002
			CA 2360024 A1	27-04-2002
			CN 1356319 A	03-07-2002
			CN 1680243 A	12-10-2005
			CZ 20013855 A3	16-04-2003
			DE 60113210 D1	13-10-2005
			DE 60113210 T2	08-06-2006
			DK 1201655 T3	28-11-2005
			ES 2246293 T3	16-02-2006
			HK 1047583 A1	14-07-2006
			HU 0104534 A2	29-07-2002
			JP 2002193937 A	10-07-2002
			MX PA01010962 A	24-05-2002
			PL 350347 A1	06-05-2002
			RU 2219170 C2	20-12-2003
			ZA 200108797 A	25-04-2003
WO 2004009017	A	29-01-2004	AU 2003251970 A1	09-02-2004
			EP 1534273 A2	01-06-2005
			JP 2006508042 T	09-03-2006
US 4016161	A	05-04-1977	NONE	
US 3914305	A	21-10-1975	AR 195768 A1	09-11-1973
			AR 195785 A1	09-11-1973
			AR 195786 A1	09-11-1973
			AR 206589 A1	06-08-1976
			BE 762595 A1	05-08-1971
			CA 982124 A1	20-01-1976
			CH 584201 A5	31-01-1977
			CH 569716 A5	28-11-1975
			CH 548395 A	30-04-1974
			CS 181207 B2	31-03-1978
			DE 2106165 A1	19-08-1971
			DK 139582 B	12-03-1979
			FI 49504 B	01-04-1975
			FR 2081498 A1	03-12-1971
			GB 1341109 A	19-12-1973
			NL 7101752 A	12-08-1971
			SE 401674 B	22-05-1978
			SE 406195 B	29-01-1979
			US 3657250 A	18-04-1972
			ZA 7100532 A	26-07-1972

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/065696

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.
N.V. Organon
Intellectual Property Department
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
PAYS-BASDate of mailing (day/month/year)
01 February 2008 (01.02.2008)Applicant's or agent's file reference
2005.910_WOInternational application No.
PCT/EP2006/065696

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
25 August 2006 (25.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

AKZO NOBEL N.V.
Akzo Nobel N.V.
Velperweg 76
NL-6824 BM Arnhem
NetherlandsState of Nationality
NLState 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
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
NetherlandsState of Nationality
NLState of Residence
NL

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Please note that the agent's address has been modified, as 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 designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

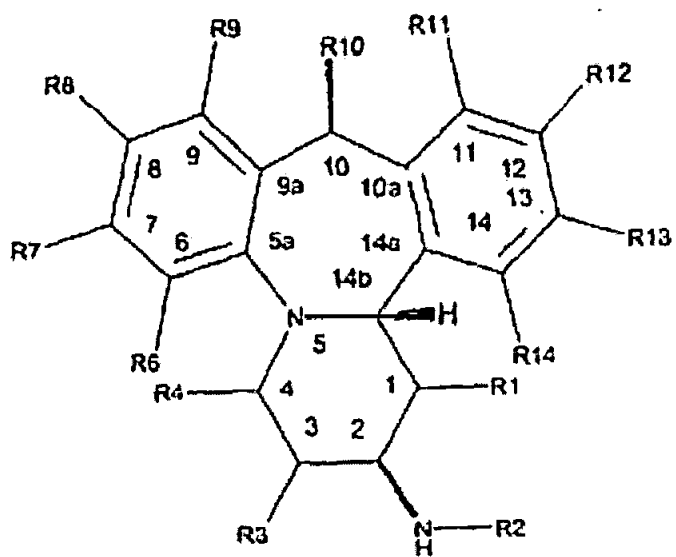
Blanc Veronique

e-mail Vcronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66

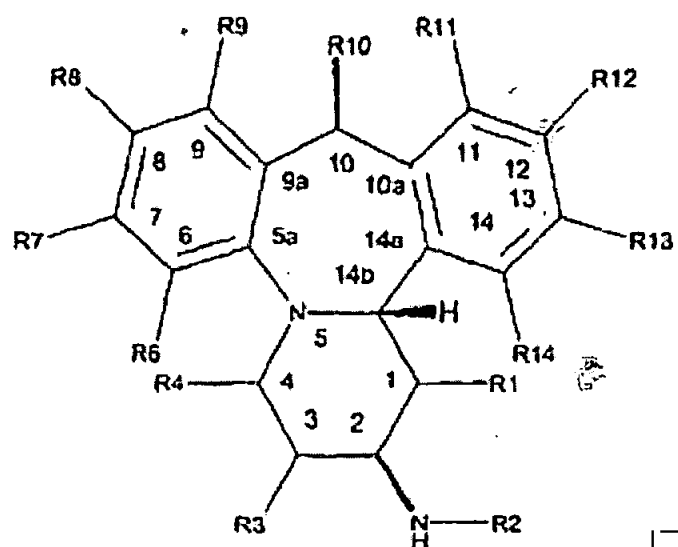
Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/306 (October 2005)

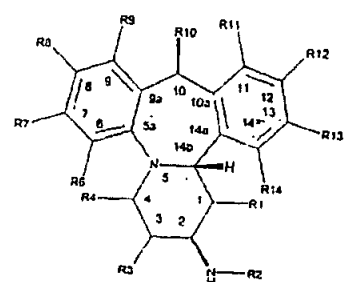
1/DJIFWR2Y0



(I)

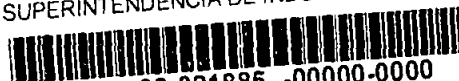


(I)



(I)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021885- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 17:27:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 14,251
FECHA : FEBRERO 18 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808613	18/02/2008	39,393,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

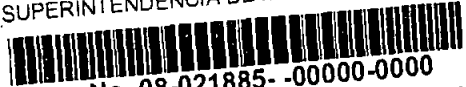
SUN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Cdo 00299-841-024-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021885-00000-0000

Fecha: 2008-02-29 17:27:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

0

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 []

Orada M. Neiva C.
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

718

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

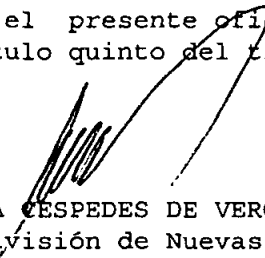
REFERENCIA	Radicación No.	08 21885
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/065696
	Fecha inicio fase nacional	29/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4203

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.

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 Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 MAR. 2008
adpal1