



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 273**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06764340 .3**
96 Fecha de presentación : **25.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1924580**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Compuestos no esteroides que modulan la actividad del receptor de glucocorticoide.**

30 Prioridad: **29.08.2005 EP 05107896**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.05.2009

73 Titular/es: **N.V. Organon**
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es: **Plate, Ralf y**
Jans, Christiaan, Gerardus, Johannes, Maria

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 320 273 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos no esteroides que modulan la actividad del receptor de glucocorticoide.

5 La presente invención se refiere a compuestos de modulación del receptor de glucocorticoide, así como al uso de dichos compuestos en terapia.

10 Los receptores intracelulares constituyen una clase de proteínas estructuralmente relacionadas que participan en la regulación de las proteínas genéticas. Los receptores de esteroides son un subgrupo de dichos receptores, que incluyen el receptor de glucocorticoide (GR), receptor de progesterona (PR), receptor de andrógeno (AR), receptor de estrógeno (ER), y receptor de mineral corticoide (MR). La regulación de un gen a través de dichos receptores o factores necesita el receptor intracelular y el ligando correspondiente que tiene la capacidad de unirse selectivamente al receptor de manera que afecta a la transcripción del gen.

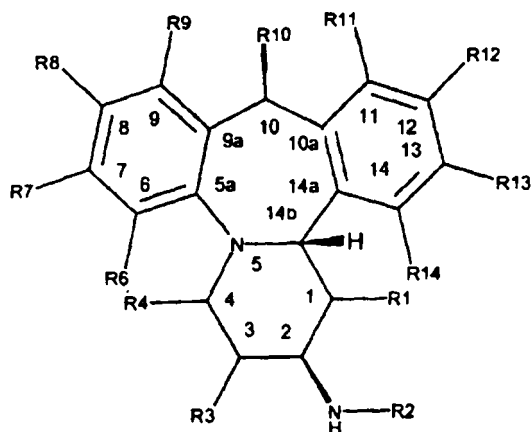
15 Los moduladores de receptor de glucocorticoide esteroides actuales (glucocorticoides) como prenisolona a.o. son agentes anti-inflamatorios muy efectivos que se están utilizando actualmente para tratar enfermedades como artritis reumatoide (RA), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), lupus, alergias, asma, psoriasis, y para prevenir el rechazo a trasplante (J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45; 317-349; 2000). Se cree que los efectos antiinflamatorios de estos compuestos están mediados por la inhibición de la expresión de mediadores pro-inflamatorios como moléculas de adhesión, citoquinas, quimioquinas y enzimas a través de un mecanismo que implica la interacción del GR unido a ligando con factores de transcripción. Este mecanismo se denomina transrepresión (M. Karin, *Cell* 93; 487-490; 1998).

25 El uso de los actuales glucocorticoides esteroides va acompañado de efectos metabólicos y otros efectos secundarios (v.g., diabetes, hipertensión, osteoporosis, desgaste muscular, a.o.). Se cree que parte de estos efectos secundarios está mediado por la interacción directa del GR unido a ligando con elementos sensibles a glucocorticoides (GRES) en el ADN de los genes diana y la subsiguiente inducción de expresión de gen (J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45; 317-349; 2000; M. Karin, *Cell* 93; 487-4980; 1998). Otra parte de estos efectos secundarios podría deberse a la transreactividad con otros receptores esteroides, como el mineral corticoide (MR) o el receptor de progesterona (PR).

30 Los glucocorticoides no esteroides no tienen similitud estructural molecular con los esteroides y por lo tanto cabría esperar también diferencias en las propiedades físico-químicas, los parámetros farmacocinéticos (PK), la distribución en el tejido (v.g., SNC frente a periférico) y, sobre todo, es posible que los glucocorticoides no esteroides no presenten transreactividad, o que presenten menos transreactividad, con otros receptores esteroides, o es posible que no presenten efectos metabólicos u otros efectos secundarios, o muchos menos.

35 La presente invención proporciona compuestos no esteroides que modulan la actividad de receptor de glucocorticoide. Más en particular, la presente invención proporciona compuestos no esteroides de alta afinidad para la unión de GR que presentan efectos anti-inflamatorios *in vitro* o *in vivo*. De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula general I, o un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 La presente invención proporciona compuestos no esteroides que modulan la actividad del receptor de glucocorticoide. Más en particular, la presente invención proporciona compuestos no esteroides de alta afinidad que son agonistas, agonistas parciales o antagonistas del receptor de glucocorticoide. De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula general I:



Formula I

65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

ES 2 320 273 T3

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

-R₁ es -H o alquilo de C₁-C₄;

5 -R₂ es -C(O)R₁₅ o -S(O)₂R₁₅;

-R₃ es -H, alquilo de C₁-C₄ o -OR₁₆;

10 -R₄ es -H, alquilo de C₁-C₄ o -OR₁₆;

-R₆ es -H o -C(R₁₆)NOR₁₆;

15 -R₇ es -H, halógeno, -ciano; alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆ todos ellos sustituidos opcionalmente con -amino, -hidroxi o halógeno;

20 -R₈ es -H, ciano, -halógeno, nitro, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, O-alquilo de C₂-C₆, todos ellos sustituidos opcionalmente con -amino, -hidroxi o halógeno; -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con -ciano, -halógeno; alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄) 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 de C₁-C₄, sustituido opcionalmente con halógeno;

R₁₀ es -H o alquilo de C₁-C₄,

25 R₁₁ es -H;

R₁₂ es -H, ciano o alquilo de C₁-C₄,

R₁₃ es -H, alquilo de C₁-C₄, halógeno o formilo;

30

R₁₄ es -H, halógeno, -ciano, alquilo de C₁-C₄, o (hetero)arilo;

35 R₁₅ es -H; alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -O-alquilo de C₂-C₆, -O-alqueno de C₂-C₆, o -O-alquino de C₂-C₆, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o más -OH, -halógeno, -ciano o -(hetero)arilo; -(hetero)arilo sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄, halógeno o -NH₂; -NH₂, -di-alquil(C₁-C₄)amino, alquil C₁-C₄ tio alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, o -NR₁₆OR₁₆;

-R₁₆ es -H, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆,

40 R₁₇ es -H; alquilo de C₁-C₆, sustituido opcionalmente con halógeno; alcoxi de C₁-C₄, o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄; cicloalquilo de C₃-C₆ o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄;

45 R₁₈ es -H, -NH₂ o alquilo de C₁-C₄, sustituido opcionalmente con -OH, -halógeno, ciano, o -S(alquilo de C₁-C₄),

R₁₉ es -H o alquilo de C₁-C₆, sustituido opcionalmente con -OH o halógeno;

50 R₂₀ es -H, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, sustituidos ambos opcionalmente con halógeno, -O(alquilo de C₁-C₆), -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄, o halógeno; cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquinoxilo de C₁-C₆, (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo de C₁-C₆) o -NH(hetero)arilo y

R₂₁ es -H o alquilo de C₁-C₆.

55 Según esto, se ha observado ahora que la clase de compuestos representada por la fórmula I que se ha mencionado, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen actividad moduladora de receptor de glucocorticoide.

60 El término alquilo de C₁-C₆, tal como se utiliza en la definición de la invención significa un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo y hexilo. Entre los preferibles se incluyen los alquilos de C₁-C₄. El término alquilo de C₁-C₄, tal como se utiliza en la definición de la invención significa un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. Entre los preferibles se incluyen metilo y etilo, prefiriéndose sobre todo metilo.

65 El término cicloalquilo de C₃-C₆, significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

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

ES 2 320 273 T3

El término alquenilo de C₂-C₆, significa un grupo alquenilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 6 átomos de carbono como etenilo, 2-butenilo, pentenilo y hexenilo. Se prefiere alquenilo de C₂-C₄.

5 El término alquenilo de C₂-C₄ significa un grupo alquenilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, como etenilo y 2-butenilo.

El término alquinilo de C₂-C₆, significa un grupo alquinilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Se prefiere alquinilo de C₂-C₄.

10 El término alquinilo de C₂-C₄, se refiere a un grupo alquinilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 4 átomos de carbono como etinilo y propinilo.

El término -O(alquilo de C₁-C₆), significa un alquiloxi de C₁-C₆, teniendo el alquilo de C₁-C₆ el significado que se ha definido anteriormente.

15 El término -O(alquenilo de C₂-C₆), significa un alqueniloxi de C₂-C₆, teniendo el alquenilo de C₂-C₆ el significado que se ha definido anteriormente.

20 El término -O(alquinilo de C₂-C₆), significa un alquiniloxi de C₂-C₆, teniendo el alquinilo de C₂-C₆ el significado que se ha definido anteriormente.

El término alquiloxi de C₁-C₄, significa un grupo alquiloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, teniendo la fracción alquilo el mismo significado que el que se ha definido anteriormente. Son preferibles los grupos alquiniloxi de C₁-C₂, prefiriéndose sobre todo metoxi.

25 El término alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄) significa un alcoxi de C₁-C₄, unido al grupo alquilo de C₁-C₄, teniendo ambos grupos los significados que se han definido anteriormente.

30 El término -(di)alquil(C₁-C₄)amino significa una fracción amino, con al menos, opcionalmente, dos hidrógenos sustituidos con un grupo alquilo de C₁-C₄, tal como se han definido anteriormente.

El término -S-alquilo(C₁-C₄) significa un grupo alquiltio de C₁-C₄, teniendo el alquilo de C₁-C₄ el significado que se ha definido anteriormente.

35 El término -NH-alquilo(C₁-C₆) significa un grupo alquil(C₁-C₆)amina, teniendo el grupo alquilo de C₁-C₆ el significado que se ha definido anteriormente.

40 El término -NH(hetero)arilo significa un grupo -(hetero)arilamina, teniendo el grupo (hetero)arilo el significado que se ha definido anteriormente.

El término alquil(C₁-C₄)tio alquilo(C₁-C₄) significa un grupo alquil(C₁-C₄)tio unido a un grupo alquilo de C₁-C₄, teniendo ambos el mismo significado que se ha definido anteriormente.

45 El término arilo significa un sistema de anillo aromático de 6 eslabones.

El término -(hetero)arilo significa un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, o y S, como por ejemplo, pero sin limitarse sólo a ellos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazoliilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, dihidrooxazolilo o furanilo.

50 El término sal farmacéuticamente aceptable representa a aquellas sales que, dentro del marco del criterio del médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos o animales inferiores sin producir una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similares, y que están calibradas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas dentro de la especialidad. Se obtienen durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares. La función ácido se puede hacer reaccionar con una base orgánica o mineral, como por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

60 La invención se refiere por tanto a los compuestos de fórmula I que se ha definido anteriormente.

En otro de sus aspectos, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I, en los que -R₃, -R₆, -R₇, -R₉, -R₁₂, -R₁₃, -R₁₄, son H- y -R₄ y -R₁₆ son -H o alquilo de C₁-C₄ y los demás grupos tienen el significado indicado.

65 En otro de sus aspectos, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que:

-R₁ es -H;

ES 2 320 273 T3

-R₂ es -H, -ciano o halógeno; -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente por alquilo de C₁-C₄; -(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈ o -C(O)OR₁₉,

-R₁₀ es alquilo de C₁-C₄;

-R₁₅ es alquilo de C₁-C₆, sustituido opcionalmente por uno o más -halógeno o (hetero)arilo; -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄, o NH₂ o -(di)alquil(C₁-C₄)amino

-R₁₇ es -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alcoxi de C₁-C₄,

-R₁₈ es alquilo de C₁-C₄ y

-R₁₉ es alquilo de C₁-C₆,

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que

-R₈ es ciano, -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄, -CO(N)R₁₇, -C(O)R₁₈ o C(O)OR₁₉.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que -(hetero)arilo es un anillo heteroaromático de 6 eslabones.

En otro aspecto más aún, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que el anillo heteroaromático en -(hetero)arilo en -R₈ contiene 1 o más átomos de N.

En otro aspecto más aún, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que -R₂ es -C(O)R₁₅.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que -R₁₅ es un (hetero)arilo de 5 eslabones.

En un aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que -R₁₅ es un alquilo de C₁-C₄, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos.

La invención se refiere asimismo a compuestos según la fórmula I que son altamente específicos para el receptor de glucocorticoide. Se pueden determinar la especificidad sometiendo a ensayo el compuesto tal como se describirá más adelante en cuanto a su acción para el receptor glucocorticoide, con otros receptores conocidos como receptor de progesterona, receptor de andrógeno, receptor mineral corticoide o receptor de estrógeno.

Asimismo, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de grupos preferibles y en particular descritos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención poseen al menos tres átomos de carbono quirales y pueden obtenerse por lo tanto 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 especialidad, v.g., cristalización de sales que se obtienen de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o por cromatografía utilizando columnas quirales. Para la separación de diastereómeros, se pueden utilizar columnas de fase inversa o fase lineal.

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

Etapas A

El tratamiento de antraquinona (1) con azida sódica en ácido sulfúrico concentrado da acceso a la 5H-dibenzo[b,e]azepina-6, I-diona (2) en un rendimiento cuantitativo (esquema 1).

Etapas B

A continuación, se pueden metilar los compuestos de estructura general 2 para dar lugar a los compuestos de estructura general 3.

Etapas C

La A continuación, se pueden reducir los compuestos de la estructura general 3 para dar lugar a compuestos con la estructura general 4. La reacción que se ha mencionado se lleva a cabo típicamente utilizando un hidruro de aluminio y litio como reactivo.

Etapas D

A continuación, se pueden oxidar selectivamente los compuestos de estructura general 4 para dar lugar al derivado de morfantridina 5.

ES 2 320 273 T3

Esta reacción se lleva a cabo típicamente a la temperatura ambiente en presencia de dióxido de manganeso.

Etapas E, F

5 A continuación, se pueden hacer reaccionar los compuestos de estructura general 5 en una reacción de tipo Diels-Alder para formar el anillo D y dar lugar a compuestos tetracíclicos de estructura general 6. Estos compuestos, se pueden reducir después *in situ* para dar lugar a los alcoholes tetracíclicos de estructura general 7, que se obtienen principalmente en la conformación *trans*-.

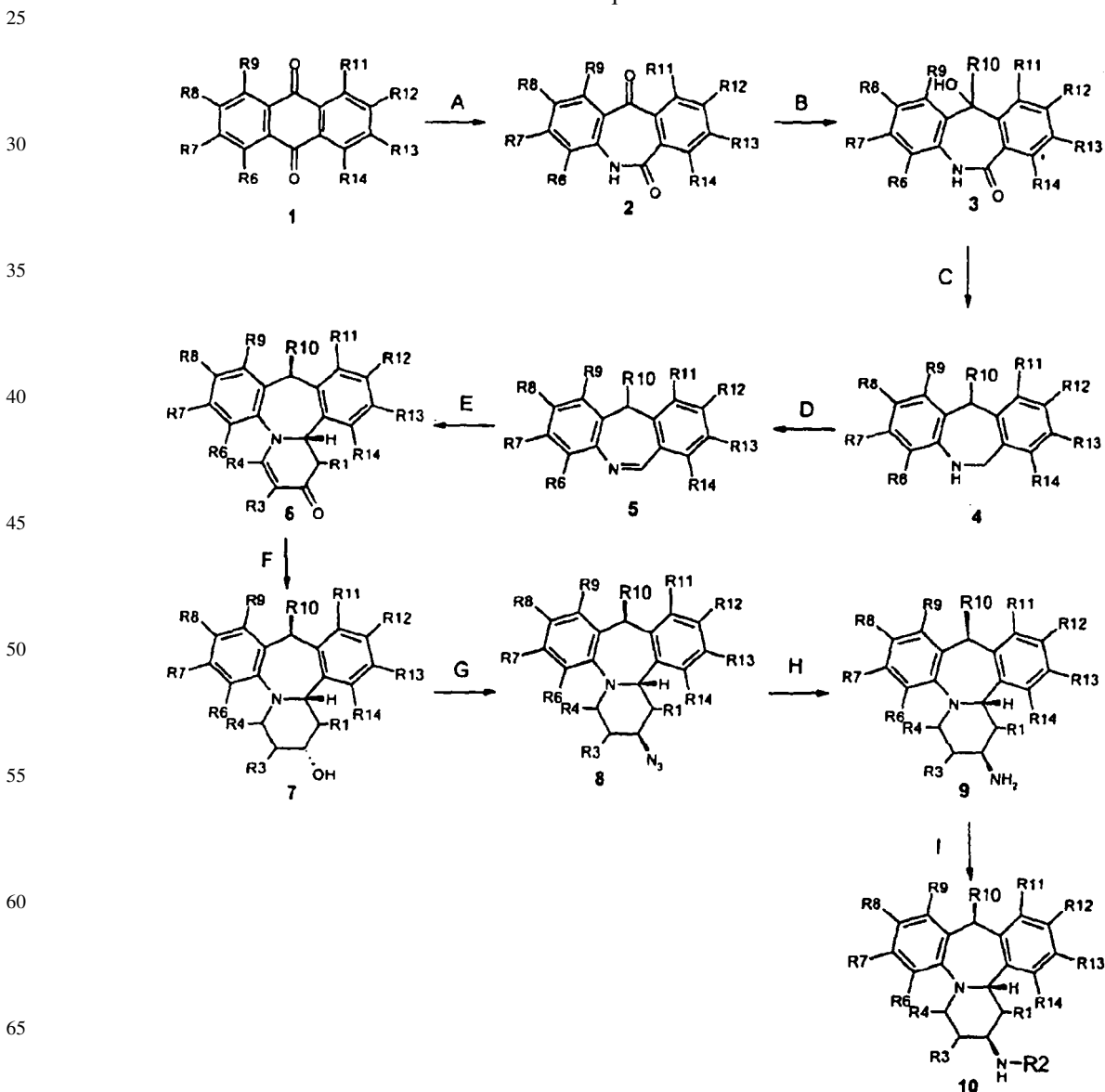
10 La primera de las reacciones que se ha mencionado se lleva a cabo típicamente a temperatura reducida en presencia de un dieno de Danishefsky y un trifluorometanosulfonato de iterbio, con el uso de un disolvente orgánico. A continuación, se reducen estos productos brutos a temperatura ambiente e presencia de borohidruro sódico, con el uso de un disolvente orgánico.

15 Etapa G

A continuación, se pueden hacer reaccionar los compuestos de estructura general 7 en condiciones de Mitsunobu para dar lugar a compuestos azida de estructura general 8.

20 La reacción que se ha mencionado se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente en presencia de trifetil fosfina, azodicarboxilato de diisopropilo y difenil fosforil azida, con el uso de un disolvente orgánico.

Esquema I



ES 2 320 273 T3

Etapa H

A continuación, se pueden reducir los compuestos de estructura general 8 para dar lugar a los compuestos de amina libre de estructura general 9. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente, en presencia de trifetilfosfina y agua, con el uso de un disolvente orgánico.

Etapa I

A continuación, se convierten estos productos 9 en las amidas, carbamatos y ureas y sulfonamidas deseadas 10 a través de procedimientos generales.

Los compuestos 7, 9 y 10 son compuestos intermedios clave en la formación de todos los demás compuestos que se describen. Estos compuestos, pueden estar halogenados ya o se pueden halogenar etc. y modificarse después a través de los métodos descritos aquí para dar lugar a las entidades deseadas con la rel-(2R, 10R, 14bR)-estereoquímica deseada.

Los compuestos de la presente invención poseen al menos tres átomos de carbono quirales y, por lo tanto, se pueden obtener 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 especialidad, v.g., cristalización de sales que se obtienen a través de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, procedimientos de resolución enzimática o cromatografía empleando una columna quiral. Para la separación de diastereómeros, se pueden emplear columnas en fase lineal o en fase inversa.

Se ha observado que los eutómeros tienen una (2S, 10S, 14bS)-estereoquímica.

Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de receptor de glucocorticoide. Los compuestos, por lo tanto, se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades inmunológicas e inflamatorias. En particular, se pueden utilizar los compuestos para tratar enfermedades reumáticas como artritis reumatoide, artritis juvenil y espondilitis anquilosante, enfermedades dermatológicas incluyendo psoriasis y pemfigus, trastornos alérgicos incluyendo rinitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis de contacto, estados patológicos pulmonares entre los que se incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y otras enfermedades inmunes e inflamatorias, incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus sistémico eritematoso, hepatitis activa crónica autoinmune, osteoartritis, tendinitis, y bursitis. Por otra parte, los compuestos se pueden utilizar para ayudar a prevenir el rechazo a órganos tras el trasplante de órganos.

Más en particular, los compuestos se pueden utilizar para tratar artritis reumatoide, psoriasis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, y se pueden utilizar también los compuestos para ayudar a prevenir el rechazo de órganos tras el trasplante de órganos.

Los métodos para determinar la unión a receptor, así como los ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad biológica de los compuestos son muy conocidos dentro de la especialidad. En general, se trata el receptor expresado con el compuesto que se va a someter a ensayo y se mide la unión, la estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Para medir la unión, se puede utilizar citosol aislado que contiene el GR expresado. También se pueden utilizar compuestos radioactivos o etiquetados con fluorescencia. Como compuesto de referencia, se puede utilizar hormona nativa u otros compuestos que se unen al receptor. Como alternativa, se pueden realizar también ensayos de unión de competencia. Estos ensayos de unión pueden desarrollarse preparándolos o se pueden adquirir como ensayos de unión disponibles en el comercio (equipos). Los métodos experimentales para determinar las afinidades de unión son muy conocidos dentro de la especialidad.

Para seleccionar los moduladores de GR, se deberán unir los compuestos con una afinidad de $< 10^{-5}$ M al receptor. Más preferiblemente, la afinidad de unión es $< 10^{-7}$ M, siendo sobre todo preferible la afinidad de unión de $< 10^{-8}$ M.

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

Los métodos para construir líneas celulares que expresan receptor de glucocorticoide recombinante son muy conocidas dentro de la especialidad (Sambrook y cols., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición). La expresión del receptor se obtiene por expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida a sitio, ligadura de secuencias adicionales, PCR y construcción de sistemas de expresión adecuados son todos ellos muy conocidos dentro de la especialidad actualmente. Las porciones o el ADN entero que codifica la proteína deseada se pueden construir por síntesis utilizando técnicas en fase sólida normales, preferiblemente, para que incluyan sitios de restricción para facilitar la ligadura. Los elementos de control adecuados para la transcripción y la traducción de la secuencia de codificación incluida se pueden proporcionar a las secuencias de codificación de ADN. Tal como se sabe perfectamente, actualmente, se dispone de sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de huéspedes incluyendo huéspedes procarióticos

ES 2 320 273 T3

como bacterias y huéspedes eucarióticos, como levadura, células vegetales, células de insectos, células de mamífero, células aviares y similares.

In vitro, se puede simular la inflamación en una línea celular humana, transfectar establemente con ADN de GR humano que se estimula para secretar citoquinas, quimioquinas y otros mediadores inflamatorios. Los efectos anti-inflamatorios de los compuestos se pueden determinar cuantitativamente midiendo la inhibición de la respuesta inflamatoria en la línea celular. Al determinar por ensayo las curvas de respuesta a dosis completa, se pueden calcular los valores EC_{50} para ambos compuestos y un compuesto de referencia como prednisolona. Los valores EC_{50} podrían compararse con los valores EC_{50} obtenidos para prednisolona dentro del mismo ensayo celular. Preferiblemente, los compuestos tienen valores EC_{50} que se encuentran en el intervalo de EC_{50} obtenidos para prednisolona. Más preferiblemente, los valores EC_{50} son inferiores a los obtenidos para prednisolona.

Las personas especializadas en la técnica reconocerán que los valores EC_{50} deseables dependen del compuesto que se somete a ensayo. Por ejemplo, un compuesto con un valor EC_{50} que es inferior a 10^{-5} M se considera, por lo general, como candidato para la selección de fármaco. Preferiblemente, este valor es inferior a 10^{-7} M. No obstante, puede ser incluso un mejor candidato un compuesto que tiene un EC_{50} superior, pero que es selectivo para el receptor en particular.

In vivo, se puede someter a ensayo el efecto anti-inflamatorio de los compuestos en ratones a los que se trata con lipopolisacárido (LPS). Se pueden administrar los compuestos sistémicamente en el momento del tratamiento con LPS o antes del tratamiento con LPS. Se pueden determinar cuantitativamente los efectos anti-inflamatorios como inhibición de $TNF\alpha$ inducida por LPS en el suero de los 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 podría someterse a ensayo en un modelo de artritis inducida por colágeno de tipo II en ratones (CIA) en función de su habilidad para inhibir la inflamación de la pata (D.E. Trentham y cols., *J. Exp. Med.* 146; 857-868 (1977)) u otro modelo de artritis.

La invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal del mismo, que presenta la fórmula general I. Por lo tanto, los compuestos representados por la fórmula I pueden utilizarse en terapia.

Las rutas de administración adecuadas para los compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, denominados en el presente documento también ingrediente activo, son inyecciones intramusculares, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, o inyecciones intraperitoneales, administración oral e intranasal. Preferiblemente, los compuestos se pueden administrar por vía oral. La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica del mismo, dependerá necesariamente del efecto terapéutico que se vaya a alcanzar (v.g., tratamiento de asma, R.A. I.B.D) y puede variar según el compuesto en particular, la ruta de administración y la edad y estado del sujeto individual al que se le administra el medicamento. Generalmente, la dosis diaria terapéuticamente efectiva está comprendida entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 15 mg/g de peso corporal al día por compuesto de la invención, preferiblemente, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, siendo sobre todo preferible, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal al día. Es posible que sea necesario cierto grado de optimización de la dosis de rutina para determinar el nivel de dosis y el patrón óptimos.

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de los modos de administración de composiciones farmacéuticas aceptados. Según esto, la administración puede realizarse por vía oral, bucal (v.g., sublingual), nasal, parenteral, tópica, transdérmica, vaginal o recta, en forma de sólido, semi-sólido, polvo liofilizado, o formas de dosis líquidas, como por ejemplo tabletas, supositorios, píldoras, masticables blandos, cápsulas de gelatina duras, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, preferiblemente, en formas de dosis unitarias adecuadas para la administración simple de dosis exactas.

En un aspecto más, la invención se refiere al uso de los compuestos representados por la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para inmunoterapia.

Ejemplos

La numeración en los ejemplos hace referencia al esquema 1, en el que $R_1, R_3, R_4, R_6-R_9, = H, R_{10} = Me, R_{11}-R_{14} = H$, a no ser que se indique de otra forma.

Se enfrió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (25,2 mL) y DCM (diclorometano) (8,4 L) a 0°C. Se añadió antraquinona (1) (5 g, 24 μ moles), a continuación azida sódica (1,84 g, 28,3 μ moles) en porciones pequeñas durante un período de 1 hora a 0-5°C. Se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente y después se vertió en agua con hielo (300 mL). Se separó el producto por filtración, se lavó con agua hasta que se quedó sin ácido y se secó 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)⁺.

Se añadió a una suspensión de 5H-dibenzo[b,e]azepina-6,11-diona (2) (50 g, 0,22 moles) en tolueno (800 mL) yoduro de metil magnesio (3M en Et₂O, 200 mL, 0,6 moles). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 6

ES 2 320 273 T3

horas, a continuación, se vertió en cloruro de amonio acuoso y se agitó durante 10 minutos. Se separó por filtración el producto y se secó para dar 11-hidroxi-11-metil-5,11-dihidro-benzo[b,e]azepin-6-ona (3) como un sólido blanco (51,6 g, 96%). Datos: (m/z) = 240 (M+H)⁺.

5 Se añadió 11-hidroxi-11-metil-5,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepina-6-ona (3) (51,6 g, 0,22 moles) a una suspensión de LiAlH₄ (33 g, 0,88 moles) en dioxano (850 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 105°C. Una vez transcurridas 2,5 h a reflujo, se enfrió la mezcla de reacción, se destruyó el exceso de LiAlH₄ con Na₂SO₄ acuoso (55 mL). Se añadieron acetato de etilo (1,81) y Na₂SO₄ (440 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos.

10 Se separaron por filtración los sólidos y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (Heptano: acetato de etilo = 6:4) para dar 6,11-dihidro-1-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina (4) (28 g, 61%). Datos: (m/z) = 210 (M+H)⁺.

15 Se enfrió una solución de 6,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina (4) (8 g, 38,8 mmoles) en acetona (1500 mL) a 0°C y se añadió NBS (N-bromosuccinamida; 6,81 g, 38,3 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos a 0°C, se apagó por adición de NaHCO₃ acuoso (300 mL) y se concentró a presión reducida. Se extrajo el producto en acetato de etilo que se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto 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, R₈ = Br; 32 g, 97%). Datos: (m/z) = 288 /290 (M+H)⁺.

20 Se añadió a una solución de 2-bromo-6,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina (4, R₈ = Br; 32 g, 0,11 moles) en DCM MnO₂ (óxido de manganeso) (96,6 g, 1,11 moles) y se dejó en agitación la mezcla de reacción durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción sobre decalito y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 8:2) para dar 2-bromo-11-metil-11H-dibenzo[b,e]azepina (5, R₈ = Br, 29,4 g, 92%). Datos: (m/z) = 286/288 (M+H)⁺.

30 Se añadió a una solución en agitación de 2-bromo-11-metil-11H-dibenzo[b,e]azepina (5, R₈ = Br; 666 mg, 2,33 mmoles) triflato de iterbio (III) (146 mg, 0,23 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, a temperatura ambiente, se añadió dieno de Danishefsky (0,89 mL, 4,66 mmoles). Se dejó la mezcla de reacción en reposo durante toda la noche a temperatura ambiente. Se apagó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto 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, R₈ = Br; 338 mg, 41%). Datos: (m/z) = 354/356 (M+H)⁺.

35 Se enfrió una suspensión de 8-bromo-10,14b-dihidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-(1H)-ona (6, R₈ = Br, 13,07 g, 37 mmoles) en etanol (700 mL) a 0°C y se añadió NaBH₄ (14 g, 370 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción, se destruyó el exceso de NaBH₄ con acetona (300 mL), se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. Se extrajo el producto con acetato de etilo y NH₄Cl acuoso, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida.

40 Se purificó el producto bruto 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-0-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]acepin-2(1H)-ol (7, R₈ = Br; 7,8 g, 60%). Datos: (m/z) = 358/360 (M+H)⁺.

45 Se enfrió una solución en agitación 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, R₈ = Br, 5,0 g, 14 mmoles) y trifenil fosfina (4,76 g, 18,1 mmoles) en THF deshidratado (150 mL) a 0°C y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,60 mL, 18,1 mmoles). Se añadió difenil fosforilazida (3,90 mL, 18,1 mmoles), a continuación se retiró el enfriamiento. Se dejó templar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 95:5) para dar 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, R₈ = Br, 4,7 g, 89%). Datos: (m/z) = 383/385 (M+H)⁺.

55 Se añadió a una solución en agitación 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, R₈ = Br, 4,7 g, 12,3 mmoles) en THF (150 mL) y H₂O (4,5 mL) trifenil fosfina (3,86 g, 14,7 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a 50°C, a continuación se concentró a presión reducida para dar re-l[(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, R₈ = Br). Datos: (m/z) = 357 /359 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 1

rel-[(2R, 10R, 14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (10, R₈ = Br, R₂ = COCF₃)

65 Se extrajo el compuesto 9 en bruto (R₈ = Br) en MeOH (150 mL); se añadieron trietilamina (3,4 mL, 24,6 mmoles) y trifluoroacetato de etilo (7,33 mL, 61,5 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se mantuvo durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y después se purificó por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 8:2) para dar rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-

ES 2 320 273 T3

metildibenzo[c,f]pirido [1,2-a] azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (10, R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 4,7 g, 84%). Datos: (m/z) = 453/455 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 2

rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (10, R₈ = CN, R₂ = COCF₃)

10 Se desgasificó una solución en agitación de 10 (R₈ = Br, R₂ = COCF₃, 800 mg, 1,77 mmoles) en NMP (N-metilpirrolidona) (15 mL) introduciendo burbujas de nitrógeno durante 0,5 horas. Se añadió CuCN (395 mg, 4,43 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 7 horas, a 200°C. Se apagó la mezcla de reacción con una solución al 25% de NH₄OH en H₂O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas con una solución al 25% de NH₄OH en H₂O, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el
15 producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 8:2) para dar *rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (10, R₈ = CN, R₂ = COCF₃; 630 mg, 80%). Datos: (m/z) = 400 (M+H)⁺.*

20 Ejemplo 3

rel-2,2-dicloro-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-acetamida (10, R₈ = CN, R₂ = CO-CHCl₂)

25 Se añadió a una solución en agitación de 10 (R₈ = CN; R₂ = COCF₃; 78 mg, 0,195 mmoles) en EtOH (5 mL) una solución de NaOH 2N en H₂O (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se apagó la reacción con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar *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 (9, R₈ = CN; 60 mg, 100%).*

30 Se enfrió una solución en agitación de 9 (R₈ = CN; 108 mg, 0,356 mmoles) y trietilamina (52 mL, 0,374 mmoles) en DCM (4 mL) a 0°C. Se añadió cloruro de dicloroacetilo (36 mL, 0,374 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se apagó la reacción con solución saturada de NaHCO₃ en H₂O y se extrajo el producto en DCM. Se secaron las sustancias orgánicas y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice, seguido de HPLC preparativa. La liofilización en EtOH / H₂O dio *rel-2,2-dicloro-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-acetamida (10, R₈ = CN, R₂ = COCHCl₂, 64 mg, 46%). Datos: (m/z) = 415 (M+H)⁺.*

40 Ejemplo 4

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 (10: R₂ = CF₃)

45 Se preparó el este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1 a partir de 5 para dar *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 (10: R₂ = CF₃). Datos: (m/z) = 375 (M+H)⁺.*

50 Ejemplo 5

rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (10: R₈ = CN, R₂ = COC₃H₃N₂S)

55 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 9 (R₈ = CN) para dar *rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (10: R₈ = CN, R₂ = COC₃H₃N₂S; 434 mg, 61%). Datos: (m/z) = 430 (M+H)⁺.*

60 Ejemplo 6

rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2-difluoroacetamida (10: R₈ = CN, R₂ = COCHF₂)

65 Se añadieron a una solución de ácido difluoroacético (8,5 µl, 0,135 mmoles) en DCM (1 mL), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (51 mg, 0,159 mmoles) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina (26 µl, 0,149 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Al cabo de 10 minutos se añadió una solución de 9 (R₈ = CN, 25 mg, 0,082 mmoles) en DCM (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche

ES 2 320 273 T3

a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con una solución saturada de NaHCO_3 en H_2O y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentraron las sustancias orgánicas a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2-difluoroacetamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCHF}_2$; 13 mg, 34%). Datos: (m/z) = 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

10 rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-metanosulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Me}$)

15 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = \text{CN}$) para dar 7, rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-metanosulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Me}$; 13 mg, 34%). Datos: (m/z) = 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

20 rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-etanosulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Et}$)

25 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = \text{CN}$) para dar rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-etanosulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Et}$ 12 mg, 30%). Datos: (m/z) = 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

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

35 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = \text{CN}$) para dar rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminosulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 12 mg, 29%). Datos: (m/z) = 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

40 rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_6\text{NO}$)

45 Se preparó el compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = \text{CN}$) para dar rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_6\text{NO}$; 15 mg, 35%). Datos: (m/z) = 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

50 rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (10: $R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$)

55 Se cargó una solución en agitación de 10 ($R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 250 mg, 0,55 mmoles) en tolueno con $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 0,011 mmoles) y 1-etoxivinil tributil estaño (587 μl , 1,73 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a reflujo. Se añadió una solución de HCl en H_2O (2N, 3 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con solución saturada de NaHCO_3 en H_2O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (10: $R_8 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 150 mg, 65%). Datos: (m/z) = 417 (M+H)⁺.

ES 2 320 273 T3

Ejemplo 12

rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (10: R₈ = COCH₃, R₃ = COC₃H₃N₂S)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 3, a partir de 10 (R₈ = COCH₃, R₂ = COCF₃) para dar *rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[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)⁺.

Ejemplo 13

rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(1-(hidroxiimino)etil]-10-metil dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-acetamida (10: R₈ = C(CH₃)NOH, R₂ = COCF₃)

Se añadió a una solución en agitación de 10 (R₈ = COCH₃, R₂ = COCF₃; 60 mg, 0,14 mmoles) en EtOH, HCl de hidroxil amina (20 mg, 0,28 mmoles) y piridina (35 µl, 0,45 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 horas. Se apagó la reacción con H₂O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas con H₂O y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice. La liofilización en acetonitrilo / H₂O dio *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)

Se añadieron a una solución en agitación de 10 (R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 67 mg, 0,148 mmoles) en una mezcla de dioxano (3 mL) y H₂O (0,5 mL), PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 8,8 x 10⁻³ mmoles), K₃PO₄·7 H₂O (60 mg, 0,178 mmoles), AsPh₃ (3 mg, 0,010 mmoles) y ácido piridin-4-borónico de éster cíclico de 2,2-dimetil-propanodiol (78 mg, 0,408 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a reflujo. Se apagó la reacción con solución saturada de NaHCO₃ en H₂O y se extrajo el producto en DCM, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *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 = C₅-H₄N₉; R₂ = COCHCl₂)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 (R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₃) para dar *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; 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: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₂Cl)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3 a partir de 9 (R₈ = C₅H₄N) para dar *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: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₂Cl; 20 mg, 61%)*. Datos: (m/z) = 468 (M+H)⁺.

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: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCH₃)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 9 (R₈ = C₅H₄N) para dar *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: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCH₃; 7 mg, 26%)*. Datos: (m/z) = 398 (M+H)⁺.

ES 2 320 273 T3

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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_2NO$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3 a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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)⁺.

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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_4H_4NO$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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)⁺.

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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 29 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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_5H_5S$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3 a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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-piridin, $R_2 = SO_2Me$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3 a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Et$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3 a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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-dimetilaminosulfonamida (10: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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-dimetilaminosulfonamida* (10: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$; 14 mg, 42%). Datos: (m/z) = 463 (M+H)⁺.

ES 2 320 273 T3

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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCHF_2$)

5

Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 6 a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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)⁺.

10

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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_2H_2N_3O$)

15

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 6, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para dar *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)⁺.

20

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: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$)

25

Se añadieron a una solución en agitación de 10 ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$; 100 mg, 0,22 mmoles) en dioxano tributestilil pirimidina (98 mg, 0,26 mmoles), CsF (72 mg, 0,473 mmoles), Pd₂(dba)₃ (dibencilidenoacetona de paladio, 6 mg, 6,6 μmoles) y P(tBu)₃ (solución al 10% en hexano, 26 μmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a reflujo. Se apagó la reacción con H₂O y se extrajeron las sustancias orgánicas en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice, seguido de HPLC preparativa. La liofilización en acetonitrilo / H₂O dio *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: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$; 31 mg, 31%). Datos: (m/z) = 453 (M+H)⁺.

30

35

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: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3N_2S$; 14 mg, 47%)

40

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para dar *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)⁺.

45

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: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$)

50

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 27 a partir de 10 ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$) para dar *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)⁺.

55

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]azepin-8-carboxilato de metilo (10: $R_8 = COOCH_3$, $R_2 = COCF_3$)

60

Se añadió a una solución de 10 ($R_8 = CN$, $R_2 = COCF_3$; 400 mg, 1 mmoles) en EtOH (20 mL) a una solución de KOH 6N en H₂O (8,5 mL). Se calentó la mezcla en el microondas a 120°C (175 Watt) durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con una solución de HCl 2N en H₂O. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se co-evaporó con tolueno.

65

Se extrajo el residuo en MeOH (30 mL) y se añadieron trietilamina (277 μl, 2 mmoles) y trifluoroacetato (597 μl, 5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a 55°C y a continuación, se concentró a presión

ES 2 320 273 T3

reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (10: R₈ = COOH, R₂ = COCF₃; 331 mg, 79%).

5 Se añadió a una solución de 10 (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃; 30 mg; 0,072 mmoles) en metanol (2 mL) a 0°C, cloruro de tionilo (300 µl, 3,46 mmoles). A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Se apagó la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO₃ en H₂O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 8:2). La liofilización en acetonitrilo/H₂O dio 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]azepin-8-carboxilato de metilo (R₈ = COOCH₃, R₂ = COCF₃; 10,3 mg, 33%). Datos: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

15 *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]azepin-8-carboxilato de etilo (10: R₈ = COOCH₂CH₃, R₂ = COCF₃)*

20 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 30, a partir de 10 (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃) para dar 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]azepin-8-carboxilato de etilo (10: R₈ = COOCH₂CH₃, R₂ = COCF₃; 18,9 mg, 59%). Datos: (m/z) = 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

25 *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]azepin-8-carboxilato de propilo (10: R₈ = COO(CH₂)₂CH₃, R₂ = COCF₃)*

30 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 30 a partir de 10 (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃) para dar 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]azepin-8-carboxilato de propilo (10: R₈ = COO(CH₂)₂CH₃, R₂ = COCF₃; 10,3 mg, 33%). Datos: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

35 *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]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = CONH(C₆H₅), R₂ = COCF₃)*

40 Se añadió a una solución en agitación de 10 (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃; 40 mg, 0,096 mmoles) en DMF, TBTU (46 mg, 0,144 mmoles) y DIPEA (84 µl, 0,48 mmoles). A continuación, se añadió anilina (10 µl, 0,11 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 40 horas a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con H₂O y se extrajeron las sustancias orgánicas en DCM. Se secó la capa orgánica sobre un filtro de separación y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa, esto dio 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]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = CONH(C₆H₅), R₂ = COCF₃; 27,3 mg, 58%). Datos: (m/z) = 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

50 *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]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = CONH(C₅H₄N), R₂ = COCF₃)*

55 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 33, a partir de 10 (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃) para dar rel-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-N-(4-piridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = CONH(C₅H₄N), R₂ = COCF₃; 17,5 mg, 37%). Datos: (m/z) = 495 (M+H)⁺ = 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

60 *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]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = CONH(C₆H₆NO), R₂ = COCF₃)*

65 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 33, a partir de 10 (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃) para dar 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]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = CONH(C₆H₆NO), R₂ = COCF₃; 35,5 mg, 71%). Datos: (m/z) = 525 (M+H)⁺.

ES 2 320 273 T3

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]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = CONH(C₇H₇O), R₂ = COCF₃)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 33, a partir de 10 (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃) para dar *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]azepin-8-carboxamida (10: R₈ = COONHC₇H₇O, R₂ = COCF₃; 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: R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COCF₃)

Se añadieron a una solución de 10 (R₈ = CN, R₂ = COCF₃; 210 mg, 0,53 mmoles) en DME (3 mL), trimetilsililazida (278 μ l, 2,12 mmoles) y óxido de dibutil estaño (52 mg, 0,21 mmoles). Se calentó la mezcla en el microondas a 160°C (300 Wett) durante 45 minutos. Se apagó la mezcla de reacción con NaOH 0,2 N y se lavó con acetato de etilo. A continuación, se aciduló la capa acuosa básica con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 10 (R₈ = CN₄H, R₂ = COCF₃; 208 mg, 89%). Datos: (m/z) = 443 (M+H)⁺.

Se añadió a una solución de 10 (R₈ = CN₄H, R₂ = COCF₃; 200 mg, 0,45 mmoles) en acetona /DMF (1/1 20 mL) Na₂CO₃ (72 mg, 0,68 mmoles) seguido de MeI (280 μ l, 4,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano : acetato de etilo = 6 : 4) para dar *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: R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COCF₃; 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-metiltretazol-5-il)-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (10: R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COCCIF₂)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 (R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COCF₃) para dar *rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltretazol-5-il)-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (10: R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COCCIF₂; 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-metiltretazol-5-il)-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (10: R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COC₃H₃N₂S)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 (R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COCF₃) para dar *rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metiltretazol-5-il)-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (10: R₈ = C₂N₄H₃, R₂ = COC₃H₃N₂S; 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: R₈ = C₄N₂H₃, R₂ = COCF₃)

Se desgasificó una solución de 10 (R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 1,9 g; 4,19 mmoles), KOAc (1,23 g, 12,6 mmoles) y bispinacolato boro (1,17 g, 4,61 mmoles) en DMF (60 mL) introduciendo burbujas de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ [(1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno] dicloropaladio(II); 103 mg, 0,13 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a 80°C. Se apagó la reacción con H₂O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 85: 15) para dar 10 (R₈ = C₆H₁₂BO₂, R₂ = COCF₃; 1,06 g, 51%). Datos: (m/z) = 501 (M+H)⁺.

ES 2 320 273 T3

Se añadieron a una solución en agitación de 10 ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 1,12 g, 2,24 mmoles) en una mezcla de dioxano (42 mL) y H_2O (7 mL) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (47 mg, 0,067 mmoles), $K_3PO_4 \cdot 7 H_2O$ (910 mg, 2,69 mmoles), $AsPh_3$ (47 mg, 0,154 mmoles) y 4,6-dicloropirimidina (918 mg, 6,16 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a 100°C. Se apagó la mezcla de reacción con solución saturada de $NaHCO_3$ en H_2O y se extrajo el producto en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (10: $R_8 = C_4H_2N_2Cl$, $R_2 = COCF_3$; 0,64 g, 63%). Datos: (m/z) = 487 (M+H)⁺.

Se añadió a una solución en agitación de 10 ($R_8 = C_4H_2N_2Cl$, $R_2 = COCF_3$; 614 mg, 1,26 mmoles) en THF (50 mL) y amoníaco (22 mL), zinc (2,17 g, 33,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas a reflujo. Se apagó la reacción con solución saturada de $NaHCO_3$ en H_2O y se filtró sobre decalita. Se extrajo el producto en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar 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)⁺.

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: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$)

Se añadieron a una solución en agitación de 10 ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 50 mg, 0,10 mmoles) en una mezcla de dioxano (3 mL) y H_2O (0,5 mL) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (6 mg, 8,55 μ moles), $K_3PO_4 \cdot 7 H_2O$ (40 mg, 0,12 mmoles), $AsPh_3$ (6 mg, 19,6 μ moles) y 2-bromopiridina (26,3 μ l, 0,28 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a 100°C. Se apagó la reacción con solución saturada de $NaHCO_3$ en H_2O y se extrajo el producto en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice seguido de HPLC preparativa para dar 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 puro (10: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COCF_3$; 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: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para dar 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)⁺.

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: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCHCl_2$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para dar 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)⁺.

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: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COSO_2CH_3$)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para dar 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)⁺.

65

ES 2 320 273 T3

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: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCClF₂)

5 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 (R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCF₃) para dar *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: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCClF₂; 23 mg, 70%). Datos: (m/z) = 469 (M+H)⁺.*

10

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: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCH₂N₃O)

15 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 6, a partir de 10 (R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCF₃) para dar *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: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCH₂N₃O; 22 mg, 68%). Datos: (m/z) = 468 (M+H)⁺.*

20

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: R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃)

25

30 Se añadieron a una solución en agitación de 9 (R₄ = CH₃; 34 mg, 0,12 mmoles) (preparada de manera análoga a la descrita anteriormente en el ejemplo 1) en MeOH (5 mL), metilamina (81 μl, 0,58 mmoles) y trifluoroacetato de etilo (69 μl, 0,58 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se mantuvo durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y después se purificó por cromatografía de columna sobre sílice para dar *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: R₂ = COCF₃, R₄ = CH₃) (24 mg, 53%). Datos: (m/z) = 389 (M+H)⁺.*

35

Ejemplo 48

rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-dimetildibenzo[c,f]pirido [1,2-a]azepin-2-il]-N'-metil-N'-metoxiurea (10, R₈ = CN, R₂ = -CON(CH₃)O(CH₃))

40

45 Se añadieron a una solución en agitación de 9 (R₆ = CN; 75 mg, 0,248 mmoles) en acetato de etilo (4 mL) una cantidad catalítica de carbono activo y triclorometil cloroformiato (35 mL, 0,298 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo. Al cabo de 5 horas, se filtró la mezcla de reacción sobre decalito y se concentró a presión reducida para dar 9 (R₈ = CN, R₂ = CNO).

50

55 Se añadieron a una solución en agitación de isocianato 9 (R₈ = CN, R₂ = CNO) en acetato de etilo (10 mL) Et₃N (173 mL, 1,25 mmoles) y N,O-dimetilhidroxiamina.HCl (121 mg, 1,25 mmoles) y se agitó la reacción durante toda la noche a 50°C. A continuación, se apagó la reacción con solución saturada de NaHCO₃ en H₂O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas con H₂O y solución saturada de NaCl en H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice, seguido de HPLC preparativa. La liofilización en acetonitrilo/H₂O dio *rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-dimetildibenzo[c,f]pirido [1,2-a]azepin-2-il]-N'-metil-N'-metoxiurea (10, R₈ = CN, R₂ = CON(CH₃)O(CH₃); 30 mg, 31%). Datos: (m/z) = 391 (M+H)⁺.*

60

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-hidroxiacetamida (10: R₈ = CN, R₂ = COCH₂OH)

65

Se enfrió una solución en agitación de 9 (R₈ = CN, 25 mg, 0,0825 mmoles) y trietil amina (14 ml, 0,099 mmoles) en DCM (2 mL) a 0°C. Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (11 mL, 0,099 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se apagó la reacción con solución saturada de NaHCO₃ en H₂O y se extrajeron los productos en DCM. Se secaron las sustancias orgánicas y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar 10 (R₈ = CN, R₂ = COCH₂OC(O)CH₃; 30 mg, 90%). Datos: (m/z) = 404 (M+H)⁺.

65

ES 2 320 273 T3

Se añadió a una solución en agitación de 10 ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; 30 mg, 0,075 mmoles) en MeOH (3 mL) KOH (42 mg, 0,75 mmoles) en H_2O (1,5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en H_2O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice, seguido de HPLC preparativa. La liofilización en acetonitrilo / H_2O dio rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[c,f] [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 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 50

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

15 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de 10 ($R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para dar rel-(2R, 10R, 14bR)-2-[(N,N-dimetilaminocarbonil)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-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)⁺.

20 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: $R_8 = \text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$, $R_2 = \text{COCF}_3$)

25 Se añadió a una solución en agitación de 10 ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 200 mg, 0,48 mmoles) en DCM (4 mL) y DMF (una gota), cloruro de oxalilo (65 mL, 0,72 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se disolvió el cloruro ácido bruto en DCM (1 mL) y se añadió a una solución amino etanol (60 mL, 0,96 mmoles) y Et_3N (130 mL, 0,96 mmoles) en DCM (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, después se apagó con una solución saturada de NaHCO_3 en H_2O y se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas con solución saturada de NaCl en H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto 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%).

35 Se añadió a una solución en agitación 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 mmoles) en DMF (5 mL), SOCl_2 (90 mL, 0,65 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Se apagó la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO_3 en H_2O y se extrajo el producto en DCM. Se lavaron las sustancias orgánicas con solución saturada de NaCl en H_2O . Se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto 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-metildibenzo [c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida (10: $R_8 = \text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 60 mg, 42%). Datos: (m/z) = 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

45 *rel-2,2,2-trifluoro-N-(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10-14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida* (10: $R_8 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{COCF}_3$)

50 Se enfrió una solución de 10 ($R_8 = \text{H}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 76 mg, 0,2 mmoles) en DCM (1,5 mL) a 0°C y se añadió ácido nítrico fumante (21 μl ; 0,5 mmoles) en porciones. Se eliminó el baño de agua con hielo y la mezcla de reacción se volvió roja. Al cabo de 10 minutos, se apagó la reacción con NaHCO_3 acuoso, se extrajo con DCM, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 7:3) seguido de HPLC preparativa. La liofilización en acetonitrilo/ H_2O dio rel-2,2,2-trifluoro-N-(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10-14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[c,f]pirido [1,2-a]azepin-2-il]acetamida (10, $R_8 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 6 mg, 7%). Datos: (m/z) = 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

60 *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: $R_8 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{COCF}_3$)

65 Se añadió cloruro de oxalilo (0,594 mL, 6,8 mmoles) gota a gota a una solución en agitación de N,N-dimetilformamida (3,5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 25 minutos a 0°C y se formó un precipitado blanco. A continuación, se añadió una solución de 10 ($R_8 = \text{H}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 510 mg, 1,36 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) a la mezcla de reacción y se calentó a 70°C. Al cabo de 1,5 horas se enfrió la mezcla de reacción, se apagó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo el producto con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice (heptano: acetato de etilo = 7:3) seguido de

ES 2 320 273 T3

HPLC preparativa. La liofilización en acetonitrilo/ H₂O dio 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, R₈ = CHO, R₂ = COCF₃; 164 mg, 30%). Datos: (m/z) = 403 (M+H)⁺.

5 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: R₈ = C(CH₃)NOH, R₂ = COC₃H₃N₂S)

10 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 13, a partir de 10 (R₈ = COCH₃, R₂ = COC₃H₃N₂S) para dar 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: R₈ = C(CH₃)NOH, R₂ = COC₃H₃N₂S; 170 mg, 49%). Datos: (m/z) = 462 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 55

Actividad de unión a receptor de glucocorticoide

20 Se sometió a ensayo la afinidad de los compuestos utilizando un equipo de ensayo Competidor de Receptor de Glucocorticoide (PanVera[®]). Se descongelaron los componentes del equipo desde -80°C en hielo (Fluormona GS1, GR humano recombinante (GR)) o a la temperatura ambiente (tampón de detección selectiva de GR, péptido de estabilización y DTT). Se diluyeron manualmente 10 mM de los compuestos de ensayo a 20 μM, a continuación, se diluyeron sucesivamente hasta un intervalo de concentración final comprendida entre 10 μM y 0,1 nM utilizando BioMek 200 (Beckman-Coulter) en un placa de 384 pocillos de pared negra (Matrix technologies). En este orden: se añade fluormona GS1 (1 nM concentración final) a todos los pocillos excluyendo los pocillos de control de tampón, se añade GR (4 nM concentración final) a todos los pocillos a excepción de los pocillos de control de tampón y mínimo, se añade cortisol (10 μM concentración final) a los pocillos de control fluormona GS1 solamente, se añade tampón a todos los pocillos hasta un volumen final de 40 μl. Se cubre la placa y se incuba a la temperatura ambiente con agitación durante 90 minutos. Se toman las lecturas utilizando el Analyst (LJL) en modo de lectura de polarización de fluorescencia. Se calcula la relación Millip de las lecturas cps obtenidas en modo paralelo y perpendicular. Se calcula el porcentaje del efecto del ligando unido en cada concentración y se traza el gráfico de las curvas de respuesta a dosis para poder calcular la EC₅₀. Se compara esto con el patrón conocido (11β,17β-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (CAS N° 189035-07-2), EC₅₀ = 10⁻⁸ M). Todos los compuestos de los ejemplos tienen actividades de unión de <2 x 10⁻⁸ M.

40 Ejemplo 56

Respuestas funcionales *in vitro*

45 Para determinar cuantitativamente la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de gen inflamatorio *in vitro*, se evaluaron las repuestas de los compuestos en la línea celular humana U2OS que fue transfectada establemente con ADN GR recombinante humano. Se estimularon células U2SOS con TNF-α y IFNγ que conduce a la secreción de MCP-1 en el sobrenadante. Se determinó cuantitativamente la secreción de MCP-1 indirectamente mediante el uso de dos anticuerpos anti-humanos-MCP-1, uno etiquetado con el donador fluorescente Europeo y el segundo etiquetado con el aceptor fluorescente alofocoyanina (PC). Se determinó cuantitativamente la secreción de MCP-1 en el sobrenadante midiendo la longitud de onda de emisión de APC (665 nm) cuando se excitó el europio a 340 nm. Se determinó cuantitativamente la capacidad de los compuestos (prednisolona o compuestos según la fórmula I) para inhibir la expresión de MCP-1 y se calcularon los valores de EC₅₀. Se analizaron todos los compuestos de los ejemplos en este ensayo y se observó que tenían unas potentes propiedades antiinflamatorias de <2x 10⁻⁸M.

55 Ejemplo 57

Actividad anti-inflamatoria *in vivo*

60 Se puede determinar cuantitativamente la potencia de los compuestos para inhibir la inflamación en un modelo en el que se trata a ratones con lipopolisacárido (LPS). Se pueden determinar cuantitativamente los efectos anti-inflamatorios como inhibición de TNFα inducida por LPS (S.R. Hyde & R.E. McCallum, Infection & Immunity, 60; 967-982 (1992). Se trata a los ratones i.p. con 0,5 mg/kg de LPS. Se administran sistémicamente dosis de los compuestos según la fórmula I por vía oral 1 hora antes de la inducción con LPS. Una hora y media después de la inducción con LPS, se recoge el suero y se sacrifica a los ratones. Se determinan cuantitativamente los niveles de TNFα utilizando un equipo ELISA disponible en el comercio de acuerdo con las explicaciones del proveedor. Se sometieron a ensayo una selección de los compuestos de los ejemplos (ejemplos 3, 5, 12, 16, 19, 20, 26, 38, 39, 42, 54) en este modelo. Todos los compuestos analizados presentaron una actividad anti-inflamatoria en el modelo con una ED₅₀ < 10 mg/kg).

ES 2 320 273 T3

Ejemplo 58

Actividad anti-artrítica in vivo

5 Se puede analizar la capacidad de los compuestos para inhibir artritis en un modelo de artritis inducida por colágeno tipo II en ratones (D.E. Trentham y cols., J. Exp. Med. 146; 857-868 (1977)). En este modelo, se inmunizan ratones
10 Dbal/1 macho y se los estimula (al cabo de 3 semanas) con colágeno. Se puntúa la artritis según la inflamación de las patas. Se trata a los ratones que han desarrollado artritis, por vía oral, durante 3 semanas o bien con prednisolona o bien con los compuestos representados por la fórmula I (modelo terapéutico). En el modelo, se puntúa además el
15 desarrollo de artritis según la inflamación de la pata 3 veces a la semana. Al cabo de 3 semanas, se sacrifica a los ratones. Se determina cuantitativamente la potencia de los compuestos para inhibir la artritis como la capacidad para inhibir la inflamación de la pata. Se sometieron a ensayo una selección de los compuestos de los ensayos (ejemplos 5, 12, 19, 20, 39, 54) en este modelo. Todos los compuestos sometidos a ensayos presentaron actividad anti-artrítica en el modelo con un ED₅₀ < 10 mg/kg).

15

20

25

30

35

40

45

50

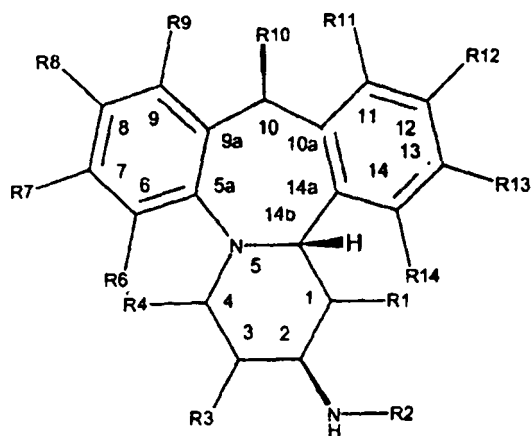
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que los grupos R tienen los siguientes significados:

-R₁ es -H o alquilo de C₁-C₄;

-R₂ es -C(O)R₁₅ o -SO₂R₁₅;

-R₃ es -H, alquilo de C₁-C₄ o -OR₁₆;

-R₄ es -H, alquilo de C₁-C₄ o -OR₁₆;

-R₆ es -H o -C(R₁₆)NOR₁₆;

-R₇ es -H, halógeno, -ciano; alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆ todos ellos sustituidos opcionalmente con -amino, -hidroxi o halógeno;

-R₈ es -H, ciano, -halógeno, nitro, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆ u O-alquilo de C₁-C₆, todos ellos sustituidos con -amino, -hidroxi o halógeno; -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con -ciano, -halógeno; alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄) 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 de C₁-C₄, sustituido opcionalmente con halógeno;

R₁₀ es -H o alquilo de C₁-C₄,

R₁₁ es -H;

R₁₂ es -H, ciano o alquilo de C₁-C₄,

R₁₃ es -H, alquilo de C₁-C₄, halógeno o formilo;

R₁₄ es -H, halógeno, -ciano, alquilo de C₁-C₄, o heteroarilo;

R₁₅ es -H; alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -O-alquilo de C₂-C₆, -O-alqueno de C₂-C₆, o -O-alquino de C₂-C₆, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o más -OH, -halógeno, -ciano o -(hetero)arilo; -(hetero)arilo sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄, halógeno o -NH₂; -NH₂, -(di(alquil C₁-C₄) amino, alquil C₁-C₄ tio alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, o -NR₁₆OR₁₆;

-R₁₆ es -H, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆,

R₁₇ es -H; alquilo de C₁-C₆, sustituido opcionalmente con halógeno; alcoxi de C₁-C₄, o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄; cicloalquilo de C₃-C₆ o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄;

ES 2 320 273 T3

R₁₈ es -H, -NH₂ o alquilo de C₁-C₄, sustituido opcionalmente con -OH, -halógeno, ciano, o -S(alquilo de C₁-C₄),

R₁₉ es -H o alquilo de C₁-C₆, sustituido opcionalmente con -OH o halógeno; y

5 R₂₀ es -H, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, sustituidos ambos opcionalmente con halógeno, -O(alquilo de C₁-C₆), -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄, o halógeno; cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₁-C₆, o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo de C₁-C₆) o -NH(hetero)arilo y

10 R₂₁ es -H o alquilo de C₁-C₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que

15 -R₃, -R₆, -R₇, -R₉, -R₁₂, -R₁₃, -R₁₄, son H- y -R₄ y -R₁₆ son -H o alquilo de C₁-C₄.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que

20 -R₁ es -H;

-R₂ es -H, -ciano o halógeno; -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente por C₁-C₄; -(R₁₆)NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈ o -C(O)OR₁₉,

25 -R₁₀ es alquilo de C₁-C₄;

-R₁₅ es alquilo de C₁-C₆, sustituido opcionalmente por uno o más -halógeno o (hetero)arilo; -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄, o NH₂ o -(di)alquil(C₁-C₄)amino

30 -R₁₇ es -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alcoxi de C₁-C₄,

-R₁₈ es alquilo de C₁-C₄ y

-R₁₉ es alquilo de C₁-C₆.

35

4. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

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

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

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

50

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

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

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

65

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

ES 2 320 273 T3

- rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 5 rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-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-8-[(1-(hidroxiimino)etil)-10-metil dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-acetamida;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 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]-isoxazol-5-carboxamida;
- 25 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;
- 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;
- 30 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;
- 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;
- 35 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;
- 40 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-dimetilaminosulfonamida;
- 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;
- 45 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;
- 50 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;
- 55 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-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-8-carboxilato de metilo;
- 60 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]azepin-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]azepin-8-carboxilato de propilo;
- 65 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]azepin-8-carboxamida;

ES 2 320 273 T3

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]azepin-8-carboxamida;

5 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]azepin-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]azepin-8-carboxamida;

10 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;

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;

15 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;

20 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;

25 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;

30 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;

35 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;

40 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-dimetildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N'-metil-N'-metoxiurea;

45 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;

50 rel-(2R, 10R, 14bR)-2-[(N,N-dimetilaminocarbonil)amino]-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-dibenzo [c,f]pirido[1,2-a]azepin-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;

55 rel-2,2,2-trifluoro-N-(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10-14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[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

60 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 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en terapia.

ES 2 320 273 T3

7. Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para reumatología, hematología, pneumología, dermatología, gastro-enterología, endocrinología, neurología o nefrología.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65