



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0607341-7 A2**



(22) Data de Depósito: 14/02/2006
(43) Data da Publicação: 23/03/2010
(RPI 2046)

(51) *Int.Cl.*:
C07D 471/04 (2010.01)
A61K 31/551 (2010.01)
A61P 29/00 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, E, USO DE COMPOSTO OU DE UM SOLVATO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 14/02/2005 EP 05101086.6

(73) Titular(es): N.V. Organon

(72) Inventor(es): ADRIANUS PETRUS ANTONIUS DE MAN, CHRISTIAAN GERARDUS JOHANNES MARIA JANS, GUIDO JENNY RUDOLF ZAMAN, PAOLO GIOVANNI MARTINO CONTI, PEDRO HAROLD HAN HERMKENS, RALF PLATE, ROGIER CHRISTIAN BUIJSMAN, SCOTT JAMES LUSHER, WILLEN HENDRIK ABRAHAM DOKTER

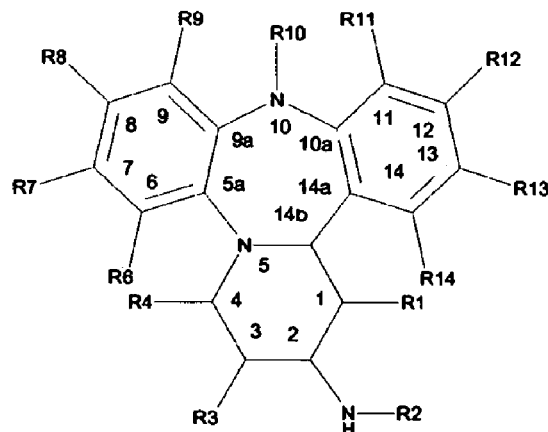
(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006050906 de 14/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/084917 de 17/08/2006

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, E, USO DE COMPOSTO OU DE UM SOLVATO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO. A presente invenção refere-se aos compostos possuindo Fórmula geral (I): ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Nesta fórmula R_1 é H ou (1-4C)alquila; R_2 é $-C(O)R_{15}$ ou $-S(O)_2R_{15}$ é H, (1-4C)alquila ou $-OR_{16}$; R_4 é H, (1-4C)alquila ou $-OR_{16}$; R_6 é H ou C(H)NOR₁₆; R_7 é H ou Halogênio, ciano; (1-6C) Alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquinila, todas as três opcionalmente substituídas com OH, halogênio ou NH₂; C(H)NOR₁₆, $-OR_{16}$, $-(O)R_{16}$ ou $-C(O)OR_{16}$; R_8 é H, ciano, halogênio, nitro; (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila, (2-6C)alquilina ou $-O(1-6C)$ alquila, todas opcionalmente substituídas com amino, hidroxila ou halogênio; (hetero)arila, opcionalmente substituída com ciano, halogênio, (1-4C)alquila, (1-4C)alcoxila, (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila; $-C(O)R_{18}$ C(O)OR₁₉, $-C(O)NHR_{17}$, $-NHC(O)R_{20}$, $-C(1-4C)$ alquilNOR₂₁; C(H)NOR₁₆, ou $-NHS(O)_2R_{21}$; R_9 é H, halogênio, ciano ou (1-4C)alquila opcionalmente substituída com halogênio; R_{10} é H ou (1-4C)alquila; R_{11} é H; R_{12} é H, ciano ou (1-4C)alquila, halogênio ou formila, R_{14} é H, halogênio, ciano, (1-4C)alquila, (2-6C)alquenila, C(O)R₂₁ ou (hetero)arila; R_{15} é H; (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila, (2-6C)alquinila, $-O(2-6C)$ alquila, $-O(2-6C)$ alquenila ou $-O(2-6C)$ Alquinila, todas opcionalmente substituídas com um ou mais OH, halogênio, ciano ou (hetero)arila, (hetero(arila), opcionalmente substituída com (1-4C)alquila, halogênio, ciano, nitro ou amino, NH₂, (di)(1-4C)alquilamino, (1-4C)alquil(1-4C)alcóxi-amina, (1-4C)alquil-tio(1-4C)alcóxi(1-4C)alquila; R_{18} é H, (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquilina; R_{17} é H, (1-6C)alquila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-4C)alcoxila ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-4C)alquila ou (1-25 4C)alcoxila; (3-6C)ciclo-alquila ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-4C)alquila ou (1-4C)alcoxila; R_{18} é H, NH₂ C(O)R₂₁ ou (1-4C)alquila, opcionalmente substituída com OH, halogênio, ciano ou $-S(1-4C)$ alquila; R_{19} é H ou (1-6)alquila, opcionalmente substituída com OH ou halogênio; R_{20} é H, (1-6C)alquila ou (2-6C)alquenila, ambas opcionalmente substituídas com halogênio, O(1-6C)alquila, (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila ou halogênio; (3-6C)ciclo-alquila; (1-6C)alcoxila; (1-6C)alquenil-oxila; ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila; NH₂, $-NH(1-6C)$ alquila ou $-NH(hetero)arila$ e R_{21} é H ou (1-6C)alquila. A presente invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo os citados compostos e ao uso destes derivados para modular atividade de receptor de glicocorticoide.

(I)



“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, E, USO DE COMPOSTO OU DE UM SOLVATO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

5 A presente invenção refere-se aos compostos moduladores de receptor de glicocorticóide bem como ao uso destes compostos em terapia.

Receptores intracelulares são uma classe de proteínas estruturalmente relacionadas envolvidas na regulação de proteínas de gene. Receptores esteroidais são um subconjunto destes receptores, incluindo o receptor de glicocorticóide (GR), receptor de progesterona (PR), receptor de androgênio (AR), receptor de estrogênio (ER), e receptor de mineralocorticóide (MR). Regulação de um gene por tais receptores ou
10 fatores requer que o receptor intracelular e um ligante correspondente que possui a capacidade para seletivamente se ligar no receptor em um modo que afeta a transcrição de gene.

15 Os moduladores de receptor de glicocorticóide esteroidal corrente (glicocorticóides) como prednisolona a.o. são agentes antiinflamatórios muito efetivos que são correntemente usados em mais de 100 indicações nos campos de Reumatologia, Hematologia, Pulmologia, Dermatologia, Gastroenterologia, Endocrinologia, Neurologia, e Nefrologia. Indicações tratadas incluem Artrite Reumatóide (RA), Doença Intestinal Inflamatória (IBD), Lupus, alergias, asma, psoríase e muitas outras (J.D. Baxter, Advances in Internal Medicine 45; 317-349; 2000). Efeitos antiinflamatórios destes compostos são
20 considerados como sendo mediados através de uma inibição da expressão de mediadores pró-inflamatórios como moléculas de adesão, citocinas, quimiocinas e enzimas por um mecanismo que envolve a interação do GR ligante-ligado com fatores de transcrição. Este mecanismo é referido como trans-repressão (M. Karin, Cell 93;487-490; 1998).

O uso de glicocorticóides esteroidais correntes é

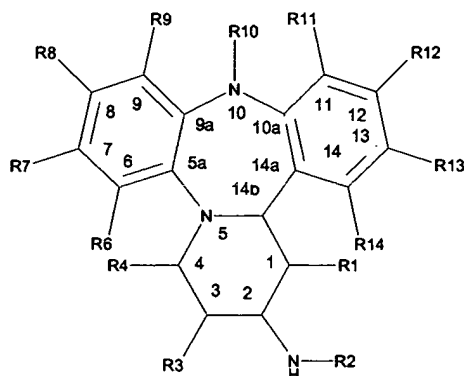
acompanhado por efeitos colaterais metabólicos e outros efeitos colaterais (e.g. diabetes, hipertensão, osteoporose, enfraquecimento muscular, a.o.). É considerado que parte destes efeitos colaterais é mediada por meio de interação direta de GR ligante-ligado com elementos responsivos a glicocorticóide (GRE's) sobre o DNA de genes alvo e a indução subsequente de expressão de gene (J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45; 317-349; 2000; M. Karin, *Cell* 93;487-490; 1998). Outra parte destes efeitos colaterais pode ser devido à reatividade cruzada com outros receptores esteroidais, como o receptor de mineralcorticóide (MR) ou o receptor de progesterona (PR).

Glicocorticóides não-esteroidais não possuem similaridade estrutural molecular com esteróides e portanto também pode-se esperar diferenças nas propriedades físico-químicas, em parâmetros de farmacocinética (PK), distribuição em tecido (e.g., CNS versus periférico) e mais importante glicocorticóides não-esteroidais podem mostrar nenhuma ou menos reatividade cruzada com outros receptores esteroidais ou podem mostrar nenhuns ou menos efeitos colaterais metabólicos ou outros efeitos colaterais.

A presente invenção proporciona compostos não-esteroidais que modulam atividade de receptor de glicocorticóide. Mais particularmente, a presente invenção proporciona compostos não-esteroidais de afinidade alta para ligação de GR que mostram efeitos antiinflamatórios *in vitro* e *in vivo*. De acordo com a presente invenção compostos são proporcionados possuindo uma fórmula geral I, ou uma sua pró-droga, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

A presente invenção proporciona compostos não-esteroidais que modulam atividade de receptor de glicocorticóide. Mais particularmente, a presente invenção proporciona compostos não-esteroidais de afinidade alta que são agonistas, agonistas parciais ou antagonistas do receptor de

glicocorticóide. De acordo com a presente invenção compostos são proporcionados possuindo uma fórmula geral I,



Fórmula I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Nesta fórmula, os grupos R possuem os seguintes significados:

- 5 R_1 é H ou (1-4C)alquila;
- R_2 é -C(O) R_{15} ou -S(O) $_2R_{15}$
- R_3 é H, (1-4C)alquila ou -OR $_{16}$
- R_4 é H, (1-4C)alquila ou -OR $_{16}$ R_6 é H ou -C(H)NOR $_{16}$;
- R_7 é H ou halogênio, ciano;
- 10 (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquinila, todas as três
opcionalmente estão substituídas com OH, halogênio ou NH $_2$;
- C(H)NOR $_{16}$, -OR $_{16}$, -C(O) R_{16} , ou -C(O)OR $_{16}$;
- R_8 é H, ciano, halogênio, nitro;
- (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila, (2-6C)alquinila ou -O(1-
15 6C)alquila, todas opcionalmente substituídas com amino, hidroxila ou
halogênio;
- (hetero)arila, opcionalmente substituída com ciano, halogênio,
(1-4C)alquila, (1-4C)alcoxila, (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila;
- C(H)NOR $_{16}$, -C(O)NHR $_{17}$, -C(O) R_{18} , -C(O)OR $_{19}$, -
20 NHC(O) R_{20} , -NHS(O) $_2R_{21}$, ou -C(1-4C)alquilNOR $_{21}$;
- R_9 é H, halogênio, ciano ou (1-4C)alquila opcionalmente
substituída com halogênio;

R_{10} é H ou (1-4C)alquila;

R_{11} é H;

R_{12} é H, ciano ou (1-4C)alquila;

R_{13} é H, (1-4C)alquila, halogênio ou formila;

5 R_{14} é H, halogênio, ciano, (1-4C)alquila, (2-6C)alquenila,
C(O) R_{21} ou (hetero)arila;

R_{15} é H;

(1-6C)alquila, (2-6C)alquenila, (2-6C)alquinila, -O(2-
6C)alquila, -O(2-6C)alquenila ou -O(2-6C)alquinila, todas opcionalmente
10 substituídas com um ou mais OH, halogênio, ciano ou (hetero)arila,

(hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila,
halogênio, ciano, nitro ou amino

NH_2 , (di)(1-4C)alquil-amino, (1-4C)alquil(1-4C)alcóxi-amina,
(1-4C)alquil-tio(1-4C)alquila ou (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila;

15 R_{16} é H, (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquinila;

R_{17} é H,

(1-6C)alquila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-
4C)alcoxila ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-
4C)alquila ou (1-4C)alcoxila; (3-6C)ciclo-alquila ou

20 (hetero)arila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-
4C)alquila ou (1-4C)alcoxila;

R_{18} é H, NH_2 , -C(O) R_{21} ou (1-4C)alquila, opcionalmente
substituída com OH, halogênio, ciano ou -S(1-4C)alquila;

25 R_{19} é H ou (1-6C)alquila, opcionalmente substituída com OH
ou halogênio;

R_{20} é H,

(1-6C)alquila ou (2-6C)alquenila, ambas opcionalmente
substituídas com halogênio, O(1-6C)alquila, (hetero)arila, opcionalmente
substituída com (1-4C)alquila ou halogênio;

(3-6C)ciclo-alquila; (1-6C)alcoxila; (1-6C)alquenil-oxila; ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila, NH₂, -NH(1-6C)alquila ou -NH(hetero)arila; e

R₂₁ é H ou (1-6C)alquila.

5 Assim, tem sido agora verificado, que a classe de compostos acima de acordo com a Fórmula I ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, possuem atividade modulatória de receptor de glicocorticóide.

10 O termo (1-6C)alquila como usado na definição da invenção significa um grupo alquila ramificada ou não ramificada possuindo 1-6 átomos de carbono, por exemplo metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila e terc-butila, pentila e hexila. São preferidas (1-4C)alquila.

15 O termo (1-4C)alquila como usado na definição da invenção significa um grupo alquila ramificada ou não-ramificada possuindo 1-4 átomos de carbono, por exemplo metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila e terc-butila. São preferidas metila e etila. É mais preferida metila.

O termo (3-6C)ciclo-alquila significa um grupo alquila cíclica possuindo 3-6 átomos de carbono. O termo halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

20 O termo (2-6C)alquenila significa um grupo alquenila ramificada ou não-ramificada possuindo 2-6 átomos de carbono, tais como etenila, 2-butenila, pentenila e hexenila. São preferidas (2-4C)alquenila.

O termo (2-4C)alquenila significa um grupo alquenila ramificada ou não-ramificada possuindo 2-4 átomos de carbono, tais como etenila e 2-butenila.

25 O termo (2-6C)alquinila significa um grupo alquinila ramificada ou não-ramificada possuindo 2-6 átomos de carbono, tais como etinila, propinila, butinila, pentinila e hexinila. São preferidas (2-4C)alquinila.

O termo (2-4C)alquinila significa um grupo alquinila ramificada ou não-ramificada possuindo 2-4 átomos de carbono, tais como

etinila e propinila.

O termo -O(1-6C)alquila significa (1-6C)alquil-oxila na qual (1-6C)alquila possui a definição previamente definida.

5 O termo -O(2-6C)alquenila significa (2-6C)alquenil-oxila na qual (2-6C)alquenila possui a definição previamente definida.

O termo -O(2-6C)alquinila significa (2-6C)alquinil-oxila na qual (2-6C)alquinila possui a definição previamente definida.

10 O termo (1-4C)alquil-oxila significa um grupo alquil-oxila possuindo 1-4 átomos de carbono, o grupo alquila possuindo o mesmo significado como previamente definido. Grupos (1-2C)alquil-oxila são preferidos.

O termo (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila significa uma (1-4C)alcoxila ligada em um grupo (1-4C)alquila, ambos os grupos possuindo os significados previamente definidos.

15 O termo (di)(1-4C)alquil-amino significa um grupo amino, com pelo menos um, opcionalmente dois hidrogênios substituídos por um grupo (1-4C) alquila como previamente definido.

O termo -S(1-4C)alquila significa um grupo (1-4C)alquil-tio, o grupo (1-4C)alquila possuindo o significado previamente identificado.

20 O termo (1-4C)alquil-tio(1-4C)alquila significa um grupo (1-4C)alquil-tio ligado em um grupo (1-4C)alquila, ambos possuindo os significados previamente definidos.

O termo arila significa sistema de anel aromático de 6 membros.

25 O termo heteroarila significa um sistema de anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo de N, O e S em um anel de 5 membros e N em um anel de 6 membros, tal como piridila, pirimidila, tetrazolila ou tiadiazolila.

O termo (hetero)arila significa uma arila ou heteroarila como

definida acima.

O termo sal farmacologicamente aceitável representa aqueles sais que são, dentro do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevidas e semelhantes, e são comensuráveis com uma relação de custo/benefício razoável. Sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na arte. Podem ser obtidos durante o isolamento e a purificação finais dos compostos da invenção, ou separadamente por reação da função base livre com um ácido mineral adequado tal como ácido clorídrico, ácido fosfórico, ou ácido sulfúrico, ou com um ácido orgânico tal como por exemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiônico, ácido acético, ácido metano-sulfônico, e semelhantes. A função ácido pode ser reagida com uma base mineral ou orgânica, como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio.

Os compostos da presente invenção possuem pelo menos dois átomos de carbono quirais e podem ser portanto obtidos como enantiômeros puros, ou como uma mistura de enantiômeros, ou como uma mistura de diastereômeros. Métodos para obter os enantiômeros puros são conhecidos na arte, e.g. cristalização de sais que são obtidos de ácidos opticamente ativos e a mistura racêmica, ou cromatografia usando colunas quirais. Para separação de diastereômeros, colunas de fase normal ou de fase reversa podem ser usadas.

A invenção também se refere aos compostos de Fórmula I na qual R_7 is H, halogênio ou $-OR_{16}$.

A invenção também se refere aos compostos de Fórmula I na qual R_2 é $C(O)R_{15}$.

Em ainda outro aspecto a invenção refere-se aos compostos de acordo com a Fórmula I na qual R_7 é H.

A invenção adicionalmente se refere àqueles compostos nos quais R_{10} na Fórmula I é metila.

A invenção também se refere àqueles compostos nos quais R_4 na Fórmula I é H ou (1-4C)alquila.

5 Outro aspecto da invenção refere-se aos compostos de acordo com a Fórmula I na qual R_{16} é H ou (1-6C)alquila.

Em outro aspecto a invenção refere-se aos compostos nos quais R_{14} é (1-4C)alquila.

10 Em ainda outro aspecto a invenção refere-se aos compostos nos quais R_{15} é (1-4C)alquila opcionalmente substituída com halogênio, ciano, nitro ou amino.

Em ainda outro aspecto a invenção refere-se aos compostos nos quais R_{15} é (1-4C)alquila opcionalmente substituída com halogênio.

15 Em ainda outro aspecto a invenção refere-se aos compostos de fórmula I na qual R_{15} é trifluorometila ou (hetero)arila opcionalmente substituída com (1-4C)alquila.

A invenção também se refere aos compostos de Fórmula I na qual R_{15} é (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila.

20 Em um outro aspecto R_{21} nos compostos de acordo com a Fórmula I é (1-4C)alquila.

A invenção também se refere aos compostos de Fórmula I na qual R_8 é H, halogênio, ciano, nitro, $-C(O)R_{18}$, $-NHC(O)R_{20}$ ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com ciano, (1-4C)alquila, (1-4C)alcoxila, (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila ou (hetero)arila).

25 A invenção também se refere aos compostos de Fórmula I na qual R_8 é H, halogênio, ciano, nitro, $-C(O)R_{18}$, $-NHC(O)R_{20}$ ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com ciano, (1-4C)alquila, (1-4C)alcoxila ou (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila.

A invenção adicionalmente se refere àqueles compostos nos

quais R_8 é H, ciano, piridila ou nitro.

Em outro aspecto a invenção refere-se aos compostos nos quais R_8 é ciano, piridila ou nitro. A invenção também se refere aos compostos nos quais R_8 é ciano.

5 Em ainda outro aspecto a invenção refere-se aos compostos de acordo com a Fórmula I na qual R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} e R_{14} são H.

10 Em ainda outro aspecto a invenção refere-se aos compostos nos quais todas as definições específicas dos grupos R_1 a R_{21} como definidos aqui acima são combinadas no composto de fórmula I.

A invenção também se refere aos compostos de acordo com a Fórmula I que são elevadamente específicos para o receptor de glicocorticóide. Especificidade pode ser determinada pelo teste do composto como descrito adiante sobre o receptor de glicocorticóide, com outros
15 receptores bem conhecidos tais como receptor de progesterona, receptor de androgênio, receptor de mineralocorticóide ou receptor de estrogênio.

Síntese:

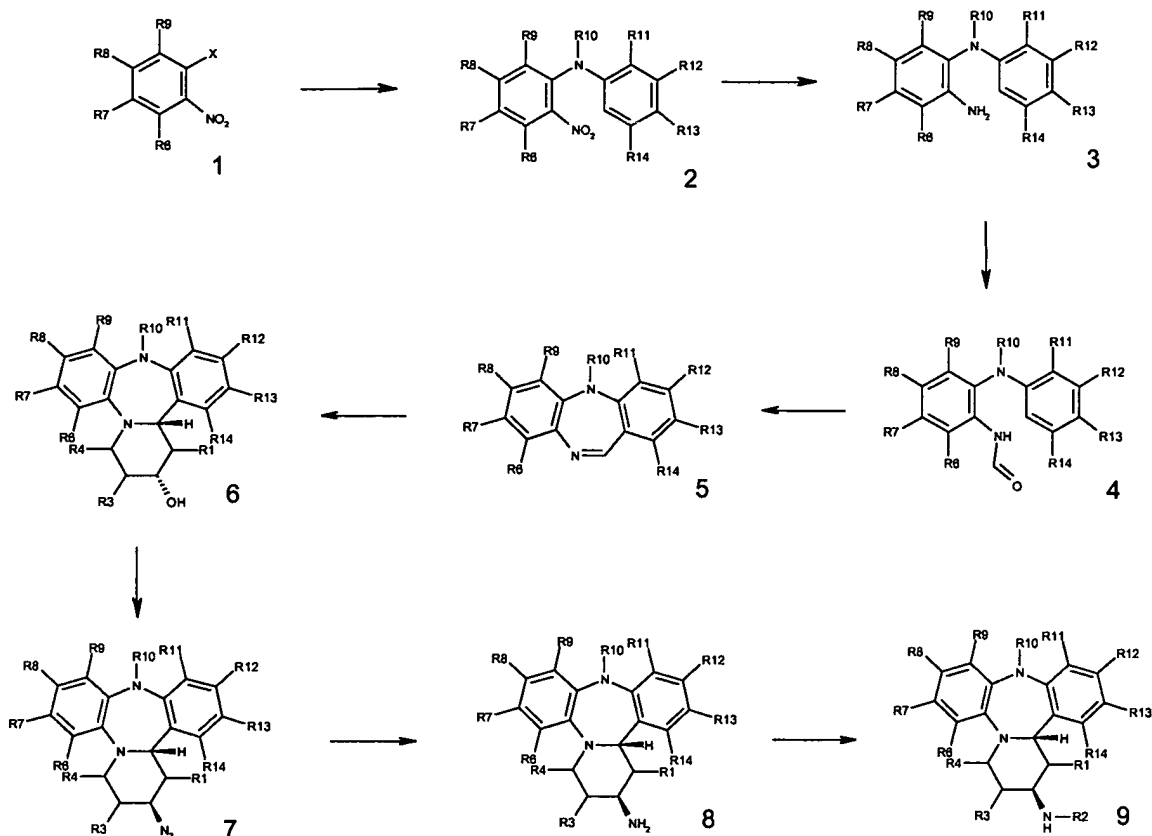
A seqüência de etapas para sintetizar os compostos da presente invenção é descrita no Esquema 1.

20 Os compostos da presente invenção podem ser preparados primeiro por copulação de 2-halo-nitro-arilas de estrutura geral **1**, na qual X possui o significado previamente definido para halogênios, com derivados de (N-alquil)anilina.

25 A reação mencionada acima é tipicamente conduzida em temperatura elevada na presença de carbonato de potássio e com, ou sem, o uso de um solvente orgânico. 2-Halo-nitro-arilas de estrutura geral **1** quer estão comercialmente disponíveis quer são facilmente acessíveis via rotas de síntese, que estão bem documentadas na literatura. Esta reação é relatada na literatura por G.W. Rewcastle, et al. J. Med. Chem., 30, 1987, 843.

Alternativamente, estas reações podem ser realizadas na presença de carbonato de céσιο, acetato de paládio e BINAP para dar um produto análogo.

Esquema 1



Compostos de estrutura geral 2 podem ser então reduzidos para dar compostos de estrutura geral 3.

A reação mencionada acima é tipicamente conduzida em temperatura ambiente na presença de cloreto de estanho (II) com um solvente orgânico então tratada com hidróxido.

Compostos de estrutura geral 3 podem ser N-formilados para dar compostos de estrutura geral 4.

A reação mencionada acima é tipicamente conduzida em ácido fórmico sob refluxo, sem o uso de qualquer solvente orgânico.

Compostos de estrutura geral 4 podem ser de anel fechado para formar anel C e dar compostos tricíclicos de estrutura geral 5.

A reação acima mencionada é tipicamente conduzida na temperatura ambiente na presença de pentacloreto de fósforo, com o uso de

um solvente orgânico. Alternativamente, estas reações podem ser realizadas na presença de ácido polifosfórico e óxido-tricloreto de fósforo (V), sem o uso de qualquer solvente orgânico, para dar o produto desejado.

5 Compostos de estrutura geral **5** podem ser então reagidos em um modo Hetero-Diels-Alder para formar o anel piperina e dar os composto tetracíclicos. Estes compostos podem ser então reduzidos in-situ para dar os álcoois tetracíclicos de estrutura geral **6**, que são obtidos principalmente na configuração trans.

10 A reação de Diels-Alder é tipicamente conduzida em temperatura reduzida na presença de qualquer um de trimetil-[(1-metileno-2-propenil)-óxi]silano, trimetil-[(1-metileno-2-butenil)-óxi]-silano, ou [(3-metóxi-1-metileno-2-propenil)-óxi]-trimetil-silano (dieno de Danishefsky) e trifluorometano-sulfonato de itérbio, com o uso de um solvente orgânico. Estes produtos brutos podem ser então reduzidos na temperatura ambiente na
15 presença de boro-hidreto de sódio, com o uso de um solvente orgânico.

Compostos de estrutura geral **6** podem ser então reagidos sob condições de Mitsunobu para dar compostos de azida de estrutura geral **7**.

20 A reação mencionada acima é tipicamente na temperatura ambiente na presença de trifenil-fosfina, diisopropil-azo-dicarboxilato e difenil-fosforil-azida, com o uso de um solvente orgânico.

Compostos de estrutura geral **7** podem ser então reduzidos para dar os compostos de amina livre de estrutura geral **8**. Esta reação é tipicamente conduzida na temperatura ambiente na presença de trifenil-fosfina e água, com o uso de um solvente orgânico. Estes compostos podem ser então
25 copulados por procedimentos gerais com derivados de ácido carboxílico (ácidos, cloretos de ácido ou ésteres) para dar os produtos de amida **9**.

Compostos **6**, **8**, e **9** são os compostos intermediários chave na formação de todos os outros compostos aqui descritos. Funcionalidade destes intermediários chave pode ser alcançada por seleção dos materiais iniciais

apropriados, ou por halogenação, nitração, formilação, etc., e então adicionalmente modificados pelos métodos aqui descritos (e.g. Buchwald, Suzuki, Stille, substituição aromática, etc.) para dar as entidades **9** desejadas com a estereoquímica cis desejada.

5 Os compostos da presente invenção possuem pelo menos dois átomos de carbono estereogênicos e portanto podem ser obtidos como enantiômeros puros, como uma mistura de enantiômeros, ou como uma mistura de diastereômeros. Geralmente estes são isolados como uma mistura de enantiômeros. Diastereoisômeros podem ser separados usando
10 cromatografia em fase normal ou fase reversa. Métodos para obter os enantiômeros puros são bem conhecidos na arte, e.g. cromatografia usando colunas quirais.

Atividade biológica:

Métodos para determinar a ligação de receptor bem como
15 ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar a atividade biológica dos compostos são bem conhecidos. Em geral, o receptor expressado é tratado com o composto a ser testado e ligação, estimulação ou inibição de uma resposta funcional é medida.

Para medir ligação, citosol isolado contendo o GR expressado
20 pode ser usado. Compostos marcados radioativos ou fluorescentes também podem ser usados. Como composto de referência, hormônio nativo ou outros compostos ligando no receptor podem ser usados. Como uma alternativa, também ensaios de ligação de competição podem ser realizados. Estes ensaios de ligação podem ser quer desenvolvidos no local ou podem ser adquiridos
25 como ensaios de ligação comercialmente disponíveis (kits). Métodos experimentais para determinar afinidades de ligação são bem conhecidos na arte.

Para seleção de moduladores de GR, compostos devem se ligar no receptor com uma afinidade de $< 10^{-5}$ M. Com maior preferência, a

afinidade de ligação é $< 10^{-7}$ M e mais preferivelmente, a afinidade de ligação é $< 10^{-8}$ M.

Para medir uma resposta funcional, DNA isolado codificador do gene de receptor de glicocorticóide, preferivelmente do receptor de humano, é expressado em células hospedeiras adequadas, por exemplo em células U2OS osteoblásticas de humano.

Métodos para construir linhagens celulares recombinantes expressando receptor de glicocorticóide são bem conhecidos na arte. Expressão de receptor é alcançada pela expressão do DNA codificador da proteína desejada. Técnicas para a mutagênese sítio-direcionada, ligação de seqüências adicionais, PCR e construção de sistemas de expressão adequados são todas, agora, bem conhecidas na arte. Porções de ou DNA inteiro codificador da proteína desejada podem ser construídas sinteticamente usando técnicas em fase sólida padrão, preferivelmente incluem sítios de restrição para facilidade de ligação. Elementos de controle adequados para transcrição e tradução da seqüência codificadora incluída podem ser proporcionados às seqüências codificadoras de DNA. Como é bem sabido, sistemas de expressão estão agora disponíveis os quais são compatíveis com uma ampla variedade de hospedeiros, incluindo hospedeiros procarióticos, tais como bactérias, e hospedeiros eucarióticos, tais como leveduras, células de planta, células de inseto, células de mamífero, células de ave e semelhante.

In vitro, inflamação pode ser imitada em uma linhagem de célula de humano, estavelmente transfectada com GR DNA de humano que é estimulado para secretar citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios. Efeitos antiinflamatórios de compostos podem ser quantificados por medição de inibição da resposta inflamatória naquela linhagem celular. Pelo teste de curvas de resposta de dose total, valores de EC_{50} podem ser calculados para ambos os compostos e um composto de referência como prednisolona. Valores de EC_{50} podem ser comparados com

valores de EC_{50} obtidos para prednisolona. Mais preferivelmente, valores de EC_{50} são menores do que aquele obtido para prednisolona.

O técnico experiente reconhecerá que valores de EC_{50} desejáveis são dependentes do composto testado. Por exemplo, um composto com um valor de EC_{50} , que é menor do que 10^{-5} M é, geralmente, considerado um candidato para seleção de droga. Preferivelmente este valor é menor do que 10^{-7} M. Contudo, um composto que possui uma EC_{50} menor, mas é seletivo para o receptor particular, pode ser até mesmo um candidato melhor.

In vivo, o efeito antiinflamatório de compostos pode ser testado em camundongos que são tratados com lipossacarídeo (LPS). Compostos podem ser administrados sistemicamente em ou antes do momento do tratamento com LPS. Efeitos antiinflamatórios podem ser quantificados como uma inibição de $TNF\alpha$ induzido por LPS em soro de camundongos ou qualquer outra citocina ou quimiocina inflamatória (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection and Immunity*, 60; 976-982 (1992)). A potência para inibir artrite poderia ser testada no modelo de artrite induzida por colágeno de tipo II de camundongo (CIA) como a capacidade para inibir inchamento de pata (D.E. Trentham et al. *J Exp Med* 146; 857-868 (1977)), ou outro modelo de artrite.

A invenção portanto também reside em uma composição farmacêutica compreendendo um composto ou um seu sal possuindo a fórmula geral I. Assim, os compostos de acordo com a fórmula I podem servir em terapia.

Rotas de administração adequadas para os compostos de fórmula I ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, também aqui referidos como o ingrediente ativo são injeções intramusculares, injeções subcutâneas, injeções intravenosas ou injeções intraperitoneais, administração oral e intranasal. Preferivelmente, os compostos podem ser administrados oralmente. A dose exata e o regime de administração do ingrediente ativo, ou

de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, necessariamente dependente do efeito terapêutico a ser alcançado (e.g. tratamento de asma, R.A, I.B.D.) e pode variar com o composto particular, a rota de administração, e a idade e a condição do sujeito individual ao qual o medicamento é administrado. Geralmente, uma dose diária terapêuticamente efetiva é de cerca de 0,001 mg a cerca de 15 mg/kg de peso corporal por dia por composto da invenção; preferivelmente, de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia; e mais preferivelmente, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1,5 mg/kg de peso corporal por dia. Algum grau de otimização de dose rotineira pode ser requerido para determinar um padrão e um nível de dose ótima.

Um outro aspecto da invenção reside no uso dos compostos de acordo com a Fórmula I ou de um solvato ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo para a preparação de um medicamento para todas as indicações nas quais o receptor de glicocorticóide necessário para ser modulado i.e. dentro dos campos de Reumatologia, Hematologia, Pulmologia, Dermatologia, Gastroenterologia, Endocrinologia, Neurologia ou Nefrologia que são correntemente tratados com glicocorticóides esteroidais como prednisolona. Mais preferido é o campo de Reumatologia, em particular e.g. artrite reumatóide.

Os compostos da presente invenção portanto modulam atividade de receptor de glicocorticóide e podem ser usados no tratamento de doenças imunológicas e inflamatórias. Em particular os compostos podem ser usados para tratar doenças reumáticas tais como artrite reumatóide, artrite juvenil, e espondilite anquilosante, doenças dermatológicas incluindo psoríase e pênfigo, distúrbios alérgicos incluindo rinite alérgica, dermatite atópica, e dermatite de contato, condições pulmonares incluindo asma e doenças pulmonar obstrutiva crônica, e outras doenças inflamatórias e imunes incluindo doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso sistêmico,

hepatite ativa crônica autoimune, osteoartrite, tendinite, e bursite. Em adição, os compostos podem ser usados para ajudar a prevenir rejeição de órgãos após transplante de órgãos.

5 Mais em particular os compostos podem ser usados para tratar artrite reumatóide, psoríase, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Crohn ou colite ulcerativa e os compostos podem ser usados para ajudar a prevenir rejeição de órgãos após transplante de órgãos.

10 Os compostos de acordo com a invenção portanto podem ser usados no tratamento destas doenças. i.e. todas as doenças nas quais o paciente está em necessidade de modulação de receptor de glicocorticóide.

Exemplos

Exemplo 1

15 **NB:** A numeração nos Exemplos refere-se ao Esquema 1, onde $R_1, R_3, R_4, R_6-R_9 = H$, $R_{10} = Me$, $R_{11}-R_{14} = H$, a não ser que seja enunciado de outro modo.

Exemplo 1, cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: $R_2 = C(O)CF_3$; $R_8 = CHO$)

20 Uma solução agitada de 2-bromo-nitro-benzeno (1) (301 g, 1,5 mol) e N-metil-anilina (176,5 g, 1,65 mol) em tolueno (2,5 L) foi degaseificada por borbulhamento através da mesma com N_2 por 15 minutos. Carbonato de céσιο (537 g, 1,65 mol), $Pd(OAc)_2$ (973 mg, 4,3 mmol) e racBINAP (15,1 g, 24,3 mmol) foram então adicionados, com agitação, e a reação foi aquecida para $85^\circ C$ e mantida por 20 horas. Reação foi
25 interrompida com H_2O e as camadas orgânicas foram lavadas com HCl 6 M, então H_2O e finalmente salmoura saturada então foram secas (Na_2SO_4). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (2) (341 g, 99 %). Dados: $(m/z) = 229 (M+H)^+$.

Em uma solução agitada de (2) (100 g, 0,5 mol) em etanol (1 L) foi adicionado $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (451 g, 2,0 mol) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução etanólica foi dividida em 4 porções e cada uma foi derramada em solução de NaOH 6 M em H_2O (1 L).
5 Esta foi agitada até que a solução descolorasse então o produto foi extraído em EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura saturada então foram secas (Na_2SO_4). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (3) (78 g, 79 %). Dados: $(m/z) = 199 (\text{M}+\text{H})^+$.

10 Uma solução agitada de (3) (78 g, 0,39 mol) em ácido fórmico (500 ml) foi aquecida para refluxar e mantida por 20 horas. O ácido fórmico foi removido sob pressão reduzida, e o óleo resultante foi dissolvido em EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com solução de NaHCO_3 em H_2O então H_2O e finalmente salmoura saturada então foram secas (Na_2SO_4).
15 As camadas orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (4) (61 g, 69 %). Dados: $(m/z) = 227 (\text{M}+\text{H})^+$.

Em uma solução agitada de (4) (61 g, 270 mmol) em DCM (500 ml) PCl_5 (56,3 g, 270 mmol) foi adicionado em porções. A mistura reacional foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente então derramada em
20 solução de NaHCO_3 em H_2O (1 L). O pH da mistura reacional foi ajustado usando NaHCO_3 sólido até que ficasse básico ao papel de tornassol. A camada orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi dissolvido em Et_2O . Uma solução de HCl 6 M em H_2O foi então
25 adicionada e o sistema foi agitado por 30 minutos. A camada aquosa foi separada, as camadas orgânicas foram lavadas duas vezes com Solução de HCl 6 M em H_2O . As frações aquosas foram combinadas e lavadas com Et_2O então neutralizadas. O produto foi extraído em EtOAc e lavado com salmoura saturada, seco (Na_2SO_4) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto

foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (5) (30 g, 54 %). Dados: $(m/z) = 209 (M+H)^+$.

Uma solução agitada de (5) (30 g, 144 mmol) em tolueno (350 ml) foi esfriada para 0°C então Dieno de Danishefsky (24,8 g, 144 mmol) e Yb(OTf)₃ (4,47 g, 7,2 mmol) foram adicionados. A solução foi permitida aquecer para a temperatura ambiente e foi agitada 2 horas. A reação foi interrompida com HCl 0,1 M em H₂O. Água foi adicionada e o produto foi extraído em tolueno. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secas (Na₂SO₄) então concentradas sob pressão reduzida para dar 10,14b-diidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2(1H)ona, (47 g, bruta). Este composto foi suspenso em etanol (1 L) então NaBH₄ (21,8 g, 576 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por 8 horas na temperatura ambiente. As camadas orgânicas foram parcialmente evaporadas sob pressão reduzida e a lama resultante foi derramada em solução saturada de NH₄Cl em H₂O e o produto foi extraído em EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (6) (23,4 g, 58 %). Dados: $(m/z) = 281 (M+H)^+$.

Uma solução agitada de (6) (10,0 g, 35,7 mmol) e trifenil-fosfina (12,2 g, 46,4 mmol) em THF seco (150 ml) foi esfriada para 0°C e azo-dicarboxilato de diisopropila (9,2 ml, 46,4 mmol) foi adicionado em gotas. Difenil-fosforil-azida (10,0 ml, 46,4 mmol) foi adicionada em gotas, então o esfriamento foi removido. A reação foi permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada para 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (7) (13,1 g, 100 %). Dados: $(m/z) = 306 (M+H)^+$.

Em uma solução agitada de (7) (10,9 g, 35,7 mmol) e trifenil-

fosfina (13,4 g, 51,1 mmol) em THF (150 ml) foi adicionada H₂O (2 ml). A mistura reacional foi agitada por 24 horas na temperatura ambiente então concentrada sob pressão reduzida para dar (8) (35 g, bruta). Dados: (m/z) = 280 (M+H)⁺.

5 O material bruto de (8) foi recolhido em MeOH (400 mL), com agitação, então trietil-amina (19,4 ml, 140 mmol) e trifluoroacetato de etila (20,9 ml, 175 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida para 50°C e mantida por 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida então purificada por cromatografia em
10 coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R₂ = COCF₃) (5,7 g, 58 % para duas etapas). Dados: (m/z) = 376 (M+H)⁺.

Cloreto de oxalila (436 µL, 5 mmol) foi cuidadosamente adicionado em gotas, com agitação, em DMF (0,5 mL) a 0°C então
15 mantido por 25 minutos. Uma solução de cis-2,2,2-trifluoro-N(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R₂ = COCF₃) (400 mg, 1,07 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada em gotas na suspensão resultante e a mistura reacional foi aquecida para 80°C e mantida por 1,5 horas. A reação foi
20 esfriada para temperatura ambiente e interrompida por adição em gotas de solução de NaHCO₃ em H₂O. O produto foi extraído em EtOAc, seco (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. Então o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-
25 dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R₂ = COCF₃; R₈ = CHO) (130 mg, 30 %). Dados: (m/z) = 404 (M+H)⁺. [Cromatografia em coluna também deu cis-2,2,2-trifluoro-N-(6-formil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R₂ = COCF₃; R₆ = CHO) (45 mg, 10 %). Dados: (m/z) = 404 (M+H)⁺.]

Exemplo 2, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂)

Uma solução agitada de TFAA (188 µL, 1,33 mmol) e TBAN (406 mg, 1,33 mmol) em DCM (5mL) foi esfriada para 0°C e agitada para 20 minutos então adicionada em gotas em uma solução de (**9**: R₂ = COCF₃) (250 mg, 0,67 mmol) em DCM (5 mL). A mistura reacional foi agitada por 1,5 horas a 0°C então interrompida (a 0°C) com solução de NaHCO₃ em H₂O. As camadas orgânicas foram separadas e lavadas com H₂O então salmoura saturada, então foram secas (Filtro-PE) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂) (110 mg, 42 %). Dados: (m/z) = 421 (M+H)⁺.

Exemplo 3, cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN)

Uma solução agitada de (6) (12,7 g, 45,4 mmol) em acetona (175 mL) foi esfriada para 0°C e N-bromo-succinimida (10,4 g, 58,4 mmol) foi adicionado em porções. A solução foi permitida aquecer para a temperatura ambiente e foi agitada por 3 horas. A reação foi então interrompida com solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura saturada, secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (6: R₈ = Br) (11,0 g, 67 %). Dados: (m/z) = 360 (M+H)⁺.

(7: R₈ = Br): Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 1 (*vide infra*). Produto não foi purificado e portanto foi usado na etapa seguinte bruto. Dados: (m/z) = 385 (M+H)⁺.

(**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br) Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 1 (35 % para três etapas). Dados: (m/z) = 455 (M+H)⁺.

Uma solução de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br) (2 g, 4,4 mmol) e CuCN (1 g, 11 mmol) foi desgaseificada por borbulhamento de nitrogênio através da mesma por 0,5 hora. A mistura reacional foi então aquecida para 200°C e mantida por 4 horas, com agitação. A reação foi então interrompida com solução de NH₄OH em H₂O então filtrada. O produto foi extraído em EtOAc e as camadas orgânicas foram lavadas com H₂O então foram secas (Na₂SO₄). As camadas orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (1,1 g, 62 %). Dados: (m/z) = 401 (M+H)⁺.

Exemplo 4, cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₇N₆NO)

Em uma solução agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = -CN) (900 mg, 2,25 mmol) em EtOH (50 mL) foi adicionado KOH 6 N (20 mL). A mistura reacional foi aquecida para 120°C e mantida por 1,5 horas usando um forno de microondas (120W). A mistura reacional foi esfriada para temperatura ambiente e neutralizada com HCl 2 M em H₂O e os solventes foram removidos por secagem por congelamento. O produto bruto foi recolhido em MeOH (50mL) então trietilamina (1,5ml, 10,8 mmol) e trifluoroacetato de etila (1,4 ml, 11,7 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida para 50°C e mantida por 3 horas então esfriada para a temperatura ambiente. O produto foi isolado por extração em ácido-base e a camada orgânica foi lavada com H₂O, então

salmoura saturada, então foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida para dar produto bruto (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CO}_2\text{H}$) (737 mg, 78 % para 2 etapas). Dados: $(m/z) = 420 (\text{M}+\text{H})^+$.

Em uma solução agitada de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CO}_2\text{H}$) (30 mg, 0,72 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados TBTU (34,5 mg, 0,108 mmol) e DIPEA (68,3 μL , 0,360 mmol) e a mistura foi agitada por 10 minutos. Anilina (7,2 μL , 0,792 mmol) foi então adicionada e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 70 horas. A reação foi interrompida com solução de Na_2CO_3 em H_2O e o produto foi extraído em DCM. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida então o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}$) (25 mg, 70 %). Dados: $(m/z) = 495 (\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 5, cis-2,2-dicloro-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCCl}_2$; $\text{R}_8 = \text{CN}$)

Em uma solução agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo-[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CN}$) (900 mg, 2,25 mmol) em EtOH (50 mL) foi adicionado NaOH 2N (12 mL). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas então o produto foi isolado por extração em ácido-base e a camada orgânica foi lavada com H_2O então salmoura saturada, então foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida para dar produto bruto (**8**: $\text{R}_8 = \text{CN}$) (687 mg, 100 %). Dados: $(m/z) = 305 (\text{M}+\text{H})^+$.

Uma solução agitada de (**8**: $\text{R}_8 = \text{CN}$) (20 mg, 0,066 mmol) e trietil-amina (5,754, 0,069 mmol) em DCM (0,5mL) foi esfriada para 0°C então uma solução de cloreto de dicloroacetila (64, 0,069 mmol) foi adicionada em gotas. A reação foi agitada por 2 horas então foi interrompida

com solução de Na_2CO_3 em H_2O e o produto foi extraído em DCM. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida então o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar cis-2,2-dicloroN-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCCl}_2$; $\text{R}_8 = \text{CN}$) (20 mg, 81 %).
 5 Dados: $(m/z) = 415 (\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 6, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$)

10 Em uma solução agitada de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{Br}$) (5,16 g, 11,36 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 g), 2-(di-*t*-butil-fosfino)bifenil (0,2 g) e NaOBU^t (2,18 g, 22,7 mmol) em DME (150 mL) foi adicionada benzil-amina (2,48 ml, 22,7 mmol) e a mistura reacional foi aquecida para 75°C e mantida por 20 horas. A mistura reacional foi esfriada para temperatura ambiente e foi
 15 interrompida pela adição de EtOAc e solução de NaHCO_3 em H_2O .

As camadas orgânicas foram separadas e lavadas com H_2O então salmoura saturada, então foram secas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_7\text{H}_8\text{N}$) (4,51 g, 83 %). Dados: $(m/z) = 481$
 20 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Em uma solução agitada de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_7\text{H}_8\text{N}$) (2,00 g, 4,16 mmol) em EtOH (35 mL) foi adicionado 10% Pd/C (0,2 ml, 22,7 mmol) e HCl em dioxano (1 mL) e a mistura reacional foi purgada três vezes com nitrogênio. A mistura reacional foi agitada por 20 horas sob Hidrogênio
 25 (200 kPa). A reação foi interrompida pela adição de EtOAc e solução de NaHCO_3 em H_2O e foi filtrada (celite). As camadas orgânicas foram separadas e lavadas com H_2O então salmoura saturada, então foram secas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NH}_2$)

(1,39 g, 86 %). Dados: (m/z) = 391 (M+H)⁺.

Uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂) (250 mg, 0,643 mmol) e trietil-amina (95 μL, 0,675 mmol) em DCM (7,5 mL) foi esfriada para 0°C e uma solução de cloreto de isobutirila (70 μL, 0,675 mmol) foi adicionada em gotas. A reação foi agitada a 0°C por 1 hora então interrompida pela adição de EtOAc e solução de NaHCO₃ em H₂O. As camadas orgânicas foram separadas e lavadas com H₂O então salmoura saturada, então foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO) (208 mg, 70 %). Dados: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

Exemplo 7, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-acetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₄N₃OS)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 6, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NH₂), para dar, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₄N₃OS) (43 %). Dados: (m/z) = 517 (M+H)⁺.

Exemplo 8, cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo [*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxilato de etila (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₃H₅O₂)

Uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br) (500 mg, 1,10 mmol) em THF seco (10 mL) foi esfriada para -75°C e n-BuLi (1,44 ml, 2,10 mmol) foi adicionado em gotas. Após 5 minutos cloroformiato de etila (525 μL, 5,50 mmol) foi adicionado em gotas e a reação foi agitada a -75°C

por 1,5 horas. A reação foi interrompida por adição em gotas de H₂O e o produto foi extraído em EtOAc. As camadas orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxilato de etila (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₃H₅O₂) (75 mg, 15 %). Dados: (m/z) = 448 (M+H)⁺.

Exemplo 9, cis-N-(7-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₇ = Cl; R₈ = CN)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 3, a partir de (**8**: R₇ = Cl; R₈ = Br) para dar cis-N-(7-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₇ = Cl; R₈ = CN) (40 %). Dados: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

Exemplo 10, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = CH₃)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 2, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₁₄ = CH₃), para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = CH₃) (59 %). Dados: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

Exemplo 11, cis-N-(14-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = Br)

Este composto foi preparado, na maneira análoga como descrita em Exemplo 2, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₁₄ = Br), para dar cis-N-(14-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*

]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = Br) (45 %). Dados: (m/z) = 500 (M+H)⁺.

Exemplo 12, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-14-(piridina-2-il)-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida
5 (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = 2-C₅H₄N)

Em uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = Br) (40 mg, 0,080 mmol) em tolueno (3 mL) foram carregados PdCl₂(PPH₃)₂ (3,5 mg, 0,005 mmol), iodeto de cobre (8,0 mg, 0,005 mmol), fluoreto de cézio (24 mg, 0,160 mmol) e 2-(tributil-estânil)piridina (44 mg, 0,120 mmol).

10 A mistura reacional foi aquecida para 120°C e mantida por 24 horas. A reação foi interrompida com solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com H₂O então salmoura saturada, então foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar
15 cis-2,2,2-trifluoro-N[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-14-(piridina-2-il)-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = 2-C₅H₄N) (8 mg, 20 %). Dados: (m/z) = 498 (M+H)⁺.

Exemplo 13, cis-N-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida(**9**, R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₁₄ = CN)
20

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 3, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = Br), para dar
cis-N-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₁₄ = CN) (74 %). Dados: (m/z) = 426 (M+H)⁺.
25

Exemplo 14, (2α,4α,14bα)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N)

Uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = Br)

(405 mg, 0,865 mmol), PdCl₂(PPH₃)₂ (18,2 mg, 0,026 mmol), K₃PO₄·7H₂O (342,6 mg, 0,101 mmol), AsPh₃ (17,7 mg, 0,058 mmol) e 2,2-dimetilpropanediol-éster cíclico de ácido piridina-4-borônico (456 mg, 2,38 mmol) em mistura 1:6 de água:dioxano (3,5mL) foi aquecida a 30 Watt para 150°C em forno de microondas por 15 minutos. A reação foi interrompida com solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em DCM. As camadas orgânicas foram lavadas com água e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (2 α ,4 α ,14b α)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N) (342 mg, 85 %). Dados: (m/z) = 467 (M+H)⁺.

Exemplo 15, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido-[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenotanamida (**9**: R₂ = COC₅H₅S; R₈ = NO₂)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 4, a partir de (**8**: R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenotanamida (**9**: R₂ = COC₅H₅S; R₈ = NO₂) (75 %). Dados: (m/z) = 449 (M+H)⁺.

Exemplo 16, cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (**9**: R₂ = COCHF₂; R₄ = CH₃; R₇ = Cl)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 4, a partir de (**8**, R₄ = CH₃ R₇ = Cl), para dar cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (**9**: R₂ = COCHF₂; R₄ = CH₃; R₇ = Cl) (71 %). Dados: (m/z) = 406 (M+H)⁺.

Exemplo 17, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-N',N-dimetil-uréia (**9**: R₂ = COC₂H₆N; R₈ = NO₂)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, a partir de (8, R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-N',N-dimetil-uréia (**9**: R₂ = COC₂H₆N; R₈ = NO₂) (54 %). Dados: (m/z) = 396 (M+H)⁺.

Exemplo 18, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-[(1-(hidróxi-imino)etil)-10,14-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = 2-C₂H₄NO; R₁₄ = CH₃)

Uma solução de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃, Exemplo 21) (50 mg, 0,116 mmol), hidroxil-amina.HCl (12 mg, 0,174 mmol) e trietil-amina (1 gota) em THF (1 mL) foi aquecida para 50°C e mantida por 20 horas. Solução de NaHCO₃ em H₂O foi adicionada e o produto foi extraído em EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com H₂O, então salmoura saturada, então foram secas (Na₂SO₄). As camadas orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-[(1-(hidroxil-imino)etil)10,14-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = 2-C₂H₄NO; R₁₄ = CH₃) (49 mg, 94 %). Dados: (m/z) = 447 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, a partir de (8: R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-furan-3-carboxamida (**9**: R₂ = COC₄H₃O; R₈ = NO₂) (45

%). Dados: (m/z) = 419 (M+H)⁺.

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

5 Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, a partir de (**8**: R₈ = 4-C₅H₄N), para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = 4-C₅H₄N) (31 %). Dados: (m/z) = 481 (M+H)⁺.

10 **Exemplo 21**, cis-N-(8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃)

15 Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 12, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = CH₃), para dar cis-N-(8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃) (22 %). Dados: (m/z) = 432 (M+H)⁺.

20 **Exemplo 22**, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-(metil-tio)acetamida (**9**: R₂ = COC₂H₅S; R₈ = NO₂)

25 Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 4, a partir de (**8**: R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-(metil-tio)acetamida (**9**: R₂ = COC₂H₅S; R₈ = NO₂) (25 %). Dados: (m/z) = 413 (M+H)⁺.

Exemplo 23, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₃N₂; R₁₄ = CH₃)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga

como descrita em Exemplo 12, a partir de (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CH}_3$), para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$; $R_{14} = \text{CH}_3$) (14 %). Dados: (m/z) = 468 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, a partir de (**8**: $R_8 = \text{NO}_2$), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo-[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)propionamida (**9**, $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5$; $R_8 = \text{NO}_2$) (55 %). Dados: (m/z) = 381 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 1, a partir de (**8**: $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$), para dar (2 α ,4 α ,14b α)-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4, -10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_8 = \text{F}$) (62 %). Dados: (m/z) = 408 (M+H)⁺.

Exemplo 26, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-metóxi-acetamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, a partir de (**8**: $R_8 = \text{NO}_2$), para dar, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-metóxi-acetamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (46 %). Dados: (m/z) = 397 (M+H)⁺.

Exemplo 27, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃N₄)

Em uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN, Exemplo 3) (100 mg, 0,250 mmol) em DMF (2,5 mL) foram carregados azida de sódio (195 mg, 3,00 mmol) e cloreto de amônio (160 mg 3,00 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 20 Watt para 150°C em forno de microondas e mantida por 5 minutos. Uma extração em ácido-base foi realizada e o produto foi extraído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido (48 mg, 43 %). O produto bruto (39 mg, 0,088 mmol) foi dissolvido em mistura 1:1 de DMF: acetona (5 mL) então bicarbonato de sódio (11,1 mg, 0,132 mmol) e iodeto de metila (54,7 mg, 0,880 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 24 horas. EtOAc foi então adicionado e a mistura reacional foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) então concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃N₄) (7 mg, 17 %). Dados: (m/z) = 458 (M+H)⁺.

Exemplo 28, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-[(hidróxi-imino)etil]-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₄NO)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 18, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = COCH₃), para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-[(hidróxi-imino)etil]-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₄NO) (55 %). Dados: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Exemplo 29, (2 α ,4 α ,14b α)-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida (**9**: R₂ = COC₅H₆NO; R₄ = CH₃; R₇ = Cl)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, a partir de (**8**: R₄ = CH₃; R₇ = Cl), para dar (2 α ,4 α ,14b α)-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida (**9**: R₂ = COC₅H₆NO; R₄ = CH₃; R₇ = Cl) (15 %). Dados: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

10 **Exemplo 30**, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida (**9**: R₂ = COC₄H₄NO; R₈ = NO₂)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 4, a partir de (**8**, R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida (**9**: R₂ = COC₄H₄NO; R₈ = NO₂) (27 %). Dados: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

15 **Exemplo 31**, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9**: R₂ = COC₃H₃N₂S; R₈ = NO₂)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, (**8**: R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**9**: R₂ = COC₃H₃N₂S; R₈ = NO₂) (72 %).
25 Dados: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Exemplo 32, cis-N-(8-(6-ciano-piridin-2-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d'*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₆H₃N₂)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como

descrita em Exemplo 12, (9, R₂ = COCF₃ R₈ = Br), para dar cis-N-(8-(6-ciano-piridin-2-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R₂ = COCF₃; R₈ = C₆H₃N₂) (58 %). Dados: (m/z) = 478 (M+H)⁺.

5 **Exemplo 33**, cis-N-[8-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo [*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O)

Em uma solução agitada de (9: R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (391 mg, 0,980 mmol) e trietil-amina (212 μL, 1,51 mmol) em etanol (5 mL)
 10 foi carregado cloridrato de hidroxil-amina (102 mg, 1,47 mmol) e a mistura reacional foi aquecida para 80°C e mantida por 24 horas. A mistura reacional foi reduzida por evaporação rotativa para dar um óleo que foi dissolvido em DCM e lavado com H₂O. As camadas orgânicas foram então secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida para dar
 15 um óleo (420 mg, 100%). O produto bruto (31 mg, 0,072 mmol) foi dissolvido em tolueno (1 mL) então piridina (23 μL, 0,280 mmol) e cloreto de propionila (12,5 μL, 0,140 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 120°C por 2 horas. A mistura reacional foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) então concentrada sob pressão
 20 reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC em fase reversa para dar cis-N-[8-(5-etil-1,2,4oxadiazol-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O) (6 mg, 18 %). Dados: (m/z) = 472 (M+H)⁺.

25 **Exemplo 34**, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-hidróxi-propanamida (9: R₂ = COC₂H₅O; R₈ = NO₂)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 5, a partir de (8: R₈ = NO₂). O composto isolado foi

então recolhido em EtOH e uma solução 8% de NaOH foi adicionada. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A maior parte de EtOH foi removida sob pressão reduzida. H₂O foi então adicionada e o produto foi extraído em DCM. As camadas orgânicas foram então lavadas com salmoura saturada e secas (Na₂SO₄). As camadas orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-hidróxi-propanamida (**9**: R₂ = COC₂H₅O; R₈ = NO₂) (49 %). Dados: (m/z) = 397 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 3, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₉ = Cl), para dar cis-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**, R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₉ = Cl) (60 %). Dados: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

Exemplo 36, cis-N-(5-metóxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₇N₇N₂O₂)

Em uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CHO₂, Exemplo 4) (20 mg, 0,048 mmol) em DCM (0,5 mL) e DMF (2 gotas) foi adicionada uma solução de cloreto de oxalila (6,8 µL, 0,078 mmol) em DCM (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o óleo resultante foi dissolvido em THF (0,5 mL). Trietil-amina (7,3 µL, 0,052 mmol) foi então adicionada e a mistura reacional foi esfriada para 0°C. Uma solução de 5-

amino-2-metóxi-piridina (6,5 mg, 0,052 mmol) em THF (0,5 mL) foi então adicionada e a mistura reacional foi permitida agitar na temperatura ambiente por 20 horas. A reação foi interrompida pela adição de solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em EtOAc, seco (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-(5-metóxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido-[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₇N₇N₂O₂) (39 %). Dados: (m/z) = 526 (M+H)⁺.

10 **Exemplo 37**, cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CH₂NO; R₁₄ = CH₃)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 1, a partir de (**8**: R₈ = CH₂NO; R₁₄ = CH₃), para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CH₂NO; R₁₄ = CH₃) (19 %). Dados: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

20 **Exemplo 38**, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-(2-hidróxi-acetil)-10,14-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O₂)

Em uma solução agitada de (**9**: 2-CF₃; 8-C₂H₃O) (660 mg, 1,58 mmol) em dioxano (20 mL) foi carregada uma solução de bromo (68,4 μL, 1,58 mmol) em Et₂O (5 mL) adicionada em gotas. A mistura reacional foi aquecida para 40°C por 30 horas. A reação foi interrompida pela adição de solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em EtOAc, seco (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₂BrO) (350 mg, 45 %). O produto (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₂BrO) (170

mg, 0,343 mmol) foi então dissolvido em EtOH/H₂O (85:15) (20 mL) e formiato de sódio (140 mg, 2,058 mmol) foi adicionado em porções. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 20 horas. A reação foi interrompida pela adição de solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em EtOAc, seco (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC em fase reversa para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-(2-hidróxi-acetil)10,14-dimetil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O₂) (46 mg, 31 %). Dados: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

10 **Exemplo 39**, cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 36, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CHO₂, Exemplo 4), para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO) (27 %). Dados: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

20 **Exemplo 40**, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(5-metóxi-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₅N₂O₂)

Em uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (391 mg, 0,980 mmol) e trietil-amina (212 µL, 1,51 mmol) em etanol (5 mL) foi carregado cloridrato de hidroxil-amina (102 mg, 1,47 mmol) e a mistura reacional foi aquecida para 80°C e mantida por 24 horas. A mistura reacional foi reduzida por evaporação rotativa para dar um óleo que foi dissolvido em DCM e lavado com H₂O. As camadas orgânicas foram então secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida para dar um óleo (420 mg, 100%). O produto bruto (60 mg, 0,140 mmol) foi dissolvido em piridina (1 mL) e cloreto de metóxi-acetila (25,5 µL, 0,280 mmol) foi adicionado então a

mistura reacional foi aquecida para refluxar por 3 horas. A mistura reacional foi lavada com água, seca (Na_2SO_4) então concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC em fase reversa para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(5-metóxi-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$) (12 mg, 18%). Dados: (m/z) = 488 (M+H)⁺.

Exemplo 41, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(3-metóxi-piridin-5-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$)

10 Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita para 12, a partir de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{Br}$), para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(3-metóxi-piridina-5-il)dibenzo [*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$) (54 %). Dados: (m/z) = 483 (M+H)⁺.

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

20 Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 2, a partir de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_{12} = \text{CN}$), para dar cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NO}_2$; $\text{R}_{12} = \text{CN}$) (10 %). Dados: (m/z) = 446 (M+H)⁺.

25 **Exemplo 43**, cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{Br}$; $\text{R}_{13} = \text{Br}$; $\text{R}_{14} = \text{CN}$)

Este composto foi preparado, em uma maneira análoga como descrita em Exemplo 3, a partir de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_{14} = \text{CN}$) para dar cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $\text{R}_2 =$

COCF_3 ; $R_8 = \text{Br}$; $R_{13} = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CN}$) (33 %). Dados: $(m/z) = 548 (\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 44, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(piridin-4-il)-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-metano-sulfonamida (**9**: $R_2 = \text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; $R_8 = 4\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)

5 Em uma solução agitada de (**8**: $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (200 mg, 0,54 mmol) em diclorometano (10 mL) foram adicionados trietil-amina (81 μL) e cloreto de metano-sulfonila (45 μL), mantendo a temperatura a 0°C durante o curso da adição. A mistura reacional foi então agitada 2 horas na temperatura ambiente. A reação foi interrompida com água e lavada com hidrogeno-
10 carbonato de sódio aquoso saturado, salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(piridin-4-il)-
dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-metano-sulfonamida (**9**: $R_2 = \text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$) (160 mg, 66 %). Dados: $(m/z) = 449 (\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 45, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-ciano-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]-diazepin-2-il)-N-metil-N-metóxi-uréia (**9**: $R_2 = \text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$, $R_8 = \text{CN}$)

20 Em uma solução agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo-[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$) (4,36 g, 10,9 mmol) em EtOH (72 mL) foi adicionado NaOH 2 N (19,2 mL). A mistura reacional foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, então a mistura reacional foi derramada em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada
25 com H_2O , então salmoura saturada, então foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida para dar produto bruto (**8**: $R_8 = \text{CN}$) (3,04 g, 92 %). Dados: $(m/z) = 305 (\text{M}+\text{H})^+$.

Em uma solução agitada de (**8**: $R_8 = \text{CN}$) (200 mg, 0,658 mmol) em EtOAc (8 mL) foi adicionada uma quantidade catalítica de carvão

ativado e cloroformiato de triclorometila (94,8 μ l, 0,197 mmol). A mistura reacional foi agitada sob refluxo por 2 horas. A mistura reacional foi filtrada sobre dicalite e concentrada sob pressão reduzida para dar bruta (**8**: isocianato na posição 2 (NCO), $R_8 = \text{CN}$) (217 mg, 100 %). Dados: (m/z) = 331 (M+H)⁺.

5 Em uma solução agitada de (**8**: (NHR₂ = NCO, $R_8 = \text{CN}$) (54 mg, 0,164 mmol) em EtOAc (10 mL) foi adicionada uma solução de cloridrato de N,O-dimetil-hidroxil-amina (80 mg, 0,197 mmol) com trietil-amina (23,7 μ l, 0,197 mmol) em EtOAc (5 mL). A mistura reacional foi agitada a 50°C por 2 dias e então derramada em água e extraída com EtOAc.

10 A camada orgânica foi lavada com H₂O e salmoura saturada, então foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para dar após purificação (**9**: $R_2 = \text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$, $R_8 = \text{CN}$) (5,9 mg, 9,2 %). Dados: (m/z) = 392 (M+H)⁺.

Exemplo 46 Atividade de ligação de receptor de glicocorticóide

A afinidade de compostos foi testada usando um kit de Ensaio de Competidor de Receptor de glicocorticóide (PanVera®). Componentes do

15 kit foram descongelados de -80°C sobre gelo (Fluormone GS1, GR recombinante de humano (GR)) ou na temperatura ambiente (tampão de triagem de GR, peptídeo estabilizador e DTT). Compostos de teste a 10 mM foram manualmente diluídos para 20 μ M então serialmente diluídos para uma

20 faixa de concentração final de 10 μ M a 0,1 nM usando BioMek 2000 (Beckman-Coulter) para dentro de um placa de parede preta de 384 cavidades (Matrix Technologies). Na seguinte ordem: fluormone GS1 (concentração final de 1 nM) é adicionado em todas as cavidades excluindo as cavidades de controle de tampão, GR (concentração final de 4 nM) é adicionado em todas

25 as cavidades exceto nas cavidades de controle de tampão e mínimo, cortisol (concentração final de 10 μ M) é adicionado em apenas cavidades de controle de fluormone GS1, tampão é adicionado em todas as cavidades para um volume final de 40 μ L. A placa é coberta e incubada na temperatura ambiente com agitação por 90 minutos. Leituras foram realizadas usando Analyst (LJL)

no modo de leitura de polarização fluorescente. O efeito percentual do ligante ligado é calculado em cada concentração e as curvas de resposta de dose são plotadas permitindo que a EC_{50} seja calculada. Esta é comparada com a de padrão conhecido ($11\beta,17\beta$)11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidróxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (CAS No. 189035-07-2), $EC_{50} = 10^{-8}$ M). Todos os compostos exemplificados possuem afinidades de ligação $< 2 \times 10^{-8}$ M.

Exemplo 47 Respostas funcionais *in vitro*

Para quantificar a capacidade de compostos para inibir a expressão de gene inflamatório *in vitro*, respostas de compostos foram avaliadas na linhagem de célula U2OS de humano que foi estavelmente transfectada com GR DNA recombinante de humano. As células U2OS foram estimuladas com $TNF\alpha$ e $IFN\gamma$ que acarreta secreção de MCP-1 no sobrenadante. Secreção de MCP-1 foi quantificada indiretamente pelo uso de dois anticorpos anti-MCP-1-de-humano, um marcado com o doador fluorescente Európio, o segundo marcado com o receptor fluorescente Alofocianina (APC). Secreção de MCP-1 em sobrenadante é quantificada pela medição do comprimento de onda de emissão de APC (665 nm) quando Európio é excitado a 340 nm. A capacidade de compostos (prednisolona ou compostos de acordo com a fórmula I) para inibir a expressão de MCP-1 foi quantificada e os valores de EC_{50} foram calculados. Exemplos 1, 2, 10, 11 e 14-24 mostraram uma EC_{50} de 0,2-2 nM enquanto que o valor verificado para prednisolona foi 2 nM.

Exemplo 48 Atividade antiinflamatória *in vivo*

A potência de compostos para inibir inflamação foi quantificada em um modelo no qual camundongos foram tratados com lipopolissacarídeo (LPS). Efeitos antiinflamatórios foram quantificados como inibição de $TNF\alpha$ induzido por LPS (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection & Immunity*, 60; 976-982 (1992)). Camundongos foram tratados i.p. com 0,5 mg/kg de LPS. Compostos (prednisolona ou compostos de acordo com a fórmula I) foram

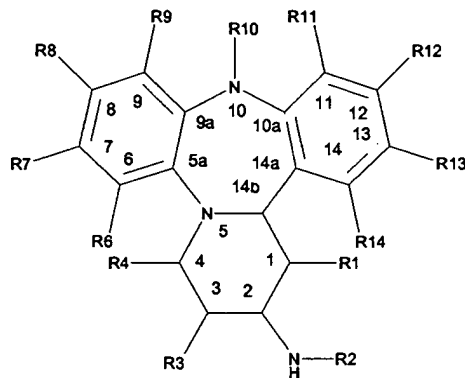
dosados sistemicamente por administração quer oral quer subcutânea a 1 hora antes da indução com LPS. 11/2 horas após indução com LPS, soro foi coletado e camundongos foram mortos. Níveis de TNF α em soro foram quantificados usando um kit de ELISA comercialmente disponíveis de acordo com as descrições do fornecedor. Tanto prednisolona quanto os compostos de acordo com os Exemplos 2-7, 9 e 31, TNF α inibiu dependentemente de dose. (ED₅₀: 0,5-20 mg/kg em comparação com 0,5 para prednisolona).

Exemplo 49 Atividade anti-arrítmica *in vivo*

A capacidade dos compostos para inibir artrite foi testada em um modelo de Artrite Induzida por Colágeno de Tipo II em camundongos (D.E. Trentham et al. J Exp Med 146; 857-868 (1977)). Neste modelo camundongos machos Dbal/1 foram imunizados e reforçados (após 3 semanas) com Colágeno. Artrite é avaliada como inchamento de patas. Camundongos que desenvolveram artrite são tratados por 3 semanas quer com prednisolona quer com compostos de acordo com a fórmula I, quer oralmente quer subcutaneamente (o modelo terapêutico). Alternativamente, tratamento com prednisolona ou compostos de acordo com a fórmula I, quer oralmente quer subcutaneamente começa antes do início de artrite (o modelo semi-terapêutico). Em ambos os modelos terapêutico e semi-terapêutico, desenvolvimento adicional de artrite é avaliado como inchamento de pata 3 vezes por semana. Após 3 semanas, camundongos são mortos. Potência de compostos para inibir artrite é quantificada como a capacidade para inibir inchamento de pata. Tanto prednisolona quanto os Exemplos (Exemplos 2-5) testados (em uma dose de 10 ou 20 mg/kg) são capazes de inibir significativamente artrite.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser de acordo com a fórmula geral I:



Fórmula I

na qual

- 5 R_1 é H ou (1-4C)alquila;
 R_2 é -C(O) R_{15} ou -S(O) $_2R_{15}$
 R_3 é H, (1-4C)alquila ou -OR $_{16}$
 R_4 é H, (1-4C)alquila ou -OR $_{16}$
 R_6 é H ou -C(H)NOR $_{16}$;
- 10 R_7 é H ou halogênio, ciano;
 ou R_7 é (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquinila,
 todas as três opcionalmente estão substituídas com OH, halogênio ou NH $_2$;
 ou R_7 é -C(H)NOR $_{16}$, -OR $_{16}$, -C(O) R_{16} , ou -C(O)OR $_{16}$;
 R_8 é H, ciano, halogênio, nitro;
- 15 ou R_8 é (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila, (2-6C)alquinila ou -
 O(1-6C)alquila, todas opcionalmente substituídas com amino, hidroxila ou
 halogênio;
 ou R_8 é (hetero)arila, opcionalmente substituída com ciano,
 halogênio, (1-4C)alquila, (1-4C)alcoxila, (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila;
- 20 ou R_8 é -C(H)NOR $_{16}$, -C(O)NHR $_{17}$, -C(O) R_{18} , -C(O)OR $_{19}$, -
 NHC(O) R_{20} , -NHS(O) $_2R_{21}$; ou -C(1-4C)alquilNOR $_{21}$;
 R_9 é H, halogênio, ciano ou (1-4C)alquila opcionalmente

substituída com halogênio;

R_{10} é H ou (1-4C)alquila;

R_{11} é H;

R_{12} é H, ciano ou (1-4C)alquila;

5 R_{13} é H, (1-4C)alquila, halogênio ou formila;

R_{14} é H, halogênio, ciano, (1-4C)alquila, (2-6C)alquenila,
C(O) R_{21} ou (hetero)arila;

R_{15} é H;

10 ou R_{15} é (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila, (2-6C)alquinila, -O(2-6C)alquila, -O(2-6C)alquenila ou -O(2-6C)alquinila, todas opcionalmente substituídas com um ou mais OH, halogênio, ciano ou (hetero)arila,

(hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila, halogênio, ciano, nitro ou amino

15 ou R_{15} é NH_2 , (di)(1-4C)alquil-amino, (1-4C)alquil(1-4C)alcóxi-amina, (1-4C)alquil-tio(1-4C)alquila ou (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila; cada R_{16} é independentemente H, (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquinila;

R_{17} é H, (1-4C)alcoxila ou (3-6C)ciclo-alquila;

20 ou R_{17} é (1-6C)alquila, opcionalmente substituída com halogênio;

ou R_{17} é (hetero)arila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-4C)alquila ou (1-4C)alcoxila;

R_{18} é H, NH_2 , -C(O) R_{21} ou -S(1-4C)alquila;

25 ou R_{18} é (1-4C)alquila, opcionalmente substituída com OH, halogênio, ciano;

R_{19} é H ou (1-6C)alquila, opcionalmente substituída com OH ou halogênio; e

R_{20} é H, (1-6C)alquila ou (2-6C)alquenila, ambas opcionalmente substituídas com halogênio, O(1-6C)alquila, (hetero)arila,

opcionalmente substituída com (1-4C)alquila ou halogênio;

ou R_{20} é (3-6C)ciclo-alquila (1-6C)alcoxila; (1-6C)alqueniloxila; ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila, NH_2 , - NH (1-6C)alquila ou - NH (hetero)arila;

5 cada R_{21} é independentemente H ou (1-6C)alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_7 é H ou halogênio ou OR_{16} .

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que R_7 é H.

10 4. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R_{10} é metila.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R_{16} é independentemente H ou (1-6C)alquila.

15 6. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R_2 é $\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R_{15} é (1-4C)alquila, opcionalmente substituída com halogênio.

20 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R_{15} é trifluorometila.

9. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que cada R_{21} é independentemente (1-4C)alquila.

25 10. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R_8 é H, halogênio, ciano, nitro, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$, ou - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{20}$;

ou R_8 é (hetero)arila, opcionalmente substituída com ciano, halogênio, (1-4C)alquila, (1-4C)alcoxila, (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila ou (hetero)arila).

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado

pelo fato de que R₈ é H, ciano, piridila ou nitro.

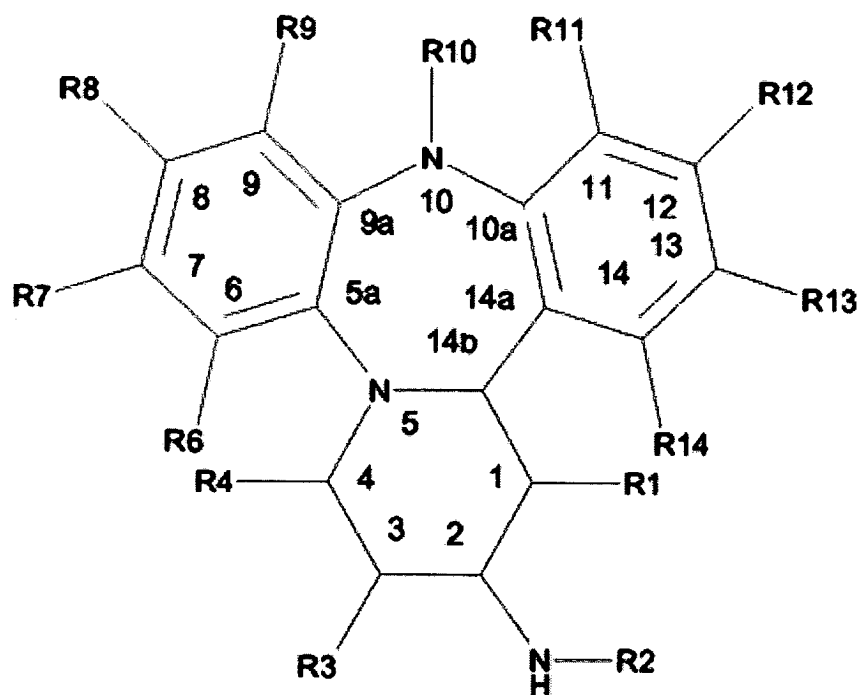
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

5 13. Uso de composto como definido nas reivindicações 1 a 10 ou de um solvato ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para pacientes em necessidade de modulação de receptor de glicocorticóide.

10 14. Uso de composto como definido nas reivindicações 1 a 10 ou de um solvato ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratamento de doenças imunológicas e inflamatórias.

15 15. Uso de composto como definido nas reivindicações 1 a 10 ou de um solvato ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento no campo de reumatologia, hematologia, pulmonologia, dermatologia, gastroenterologia, endocrinologia, neurologia ou nefrologia.

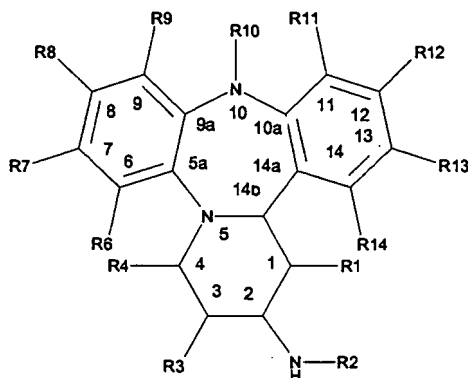
(I)



RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, E, USO DE COMPOSTO OU DE UM SOLVATO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

5 A presente invenção refere-se aos compostos possuindo
Fórmula geral (I):



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Nesta fórmula R_1 é H ou
(1-4C)alquila; R_2 é $-C(O)R_{15}$ ou $-S(O)_2R_{15}$; R_3 é H, (1-4C)alquila ou $-OR_{16}$; R_4
é H, (1-4C)alquila ou $-OR_{16}$; R_5 é H ou $C(H)NOR_{16}$; R_6 é H ou $C(H)NOR_{16}$; R_7 é H ou halogênio,
10 ciano; (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquinila, todas as três
opcionalmente substituídas com OH, halogênio ou NH_2 ; $-C(H)NOR_{16}$, $-OR_{16}$, $-$
 $(O)R_{16}$, ou $-C(O)OR_{16}$; R_8 é H, ciano, halogênio, nitro; (1-6C)alquila, (2-
6C)alquenila, (2-6C)alquinila ou $-O(1-6C)$ alquila, todas opcionalmente
substituídas com amino, hidroxila ou halogênio; (hetero)arila, opcionalmente
15 substituída com ciano, halogênio, (1-4C)alquila, (1-4C)alcoxila, (1-
4C)alcóxi(1-4C)alquila; $-C(O)R_{18}$, $C(O)OR_{19}$, $-C(O)NHR_{17}$, $-NHC(O)R_{20}$, $-$
 $C(1-4C)$ alquil NOR_{21} ; $C(H)NOR_{16}$, ou $-NHS(O)_2R_{21}$; R_9 é H, halogênio, ciano
ou (1-4C)alquila opcionalmente substituída com halogênio; R_{10} é H ou (1-
4C)alquila; R_{11} é H; R_{12} é H, ciano ou (1-4C)alquila; R_{13} é H, (1-4C)alquila,
20 halogênio ou formila; R_{14} é H, halogênio, ciano, (1-4C)alquila, (2-
6C)alquenila, $C(O)R_{21}$ ou (hetero)arila; R_{15} é H; (1-6C)alquila, (2-
6C)alquenila, (2-6C)alquinila, $-O(2-6C)$ alquila, $-O(2-6C)$ alquenila ou $-O(2-$

6C)alquinila, todas opcionalmente substituídas com um ou mais OH, halogênio, ciano ou (hetero)arila, (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila, halogênio, ciano, nitro ou amino, NH₂, (di)(1-4C)alquil-amino, (1-4C)alquil(1-4C)alcóxi-amina, (1-4C)alquil-tio(1-4C)alquila ou (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila; R₁₆ é H, (1-6C)alquila, (2-6C)alquenila ou (2-6C)alquinila; R₁₇ é H, (1-6C)alquila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-4C)alcoxila ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-4C)alquila ou (1-25 4C)alcoxila; (3-6C)ciclo-alquila ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com halogênio, (1-4C)alquila ou (1-4C)alcoxila; R₁₈ é H, NH₂, C(O)R₂₁ ou (1-4C)alquila, opcionalmente substituída com OH, halogênio, ciano ou -S(1-4C)alquila; R₁₉ é H ou (1-6C)alquila, opcionalmente substituída com OH ou halogênio; R₂₀ é H, (1-6C)alquila ou (2-6C)alquenila, ambas opcionalmente substituídas com halogênio, O(1-6C)alquila, (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila ou halogênio; (3-6C)ciclo-alquila; (1-6C)alcoxila; (1-6C)alquenil-oxila; ou (hetero)arila, opcionalmente substituída com (1-4C)alquila; NH₂, -NH(1-6C)alquila ou -NH(hetero)arila e R₂₁ é H ou (1-6C)alquila. A presente invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo os citados compostos e ao uso destes derivados para modular atividade de receptor de glicocorticóide.