



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

(21) **PI 0615412-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/08/2006
(43) Data da Publicação: 04/12/2012
(RPI 2187)



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

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

(30) **Prioridade Unionista:** 29/08/2005 EP 05107896.2

(73) **Titular(es):** N. V. ORGANON

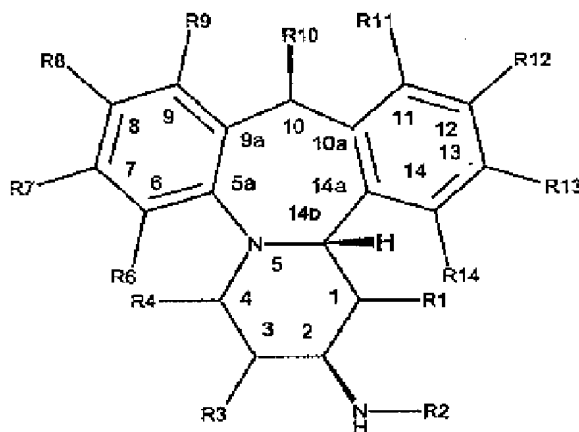
(72) **Inventor(es):** CHRISTIAAN GERARDUS JOHANNES MARIA JANS, RALF PLATE

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006065696 de 25/08/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/025938de 08/03/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO. Esta invenção se refere a novos derivados de aminoácido da fórmula geral I: Fórmula I em que os grupos R têm os significados seguintes: R1 é - H ou - (1-4C)alquila; R2 é - C(O) R15 ou - SO₂R15; R3 é - H, - (1-4C) alquila ou -OR16; R4 é - H, -(1-4C)alquila ou -OR16; R6 é -H ou - C(R16)NOR16; R7 é - H, - halogênio, - ciano; -(1-6C) alquila, -(2-6C)alquenila ou - (2-6C)alquinila, todos opcionalmente substituídos com amino, - hidroxila ou - halogênio; R8 é -H, - ciano, - halogênio, - nitro; -(1-6C) alquila, -(2-6C)alquelina, - (2-6C)alquinila ou - O(1-6C)alquila, todos opcionalmente substituídos com - amido, - hidroxila ou - halogênio; - (hetero)arila, opcionalmente substituído com -ciano, -halogênio, -(1-4C)alquila, -(1-4C)alcóxi, - (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila ou - (hetero)arila; - C(R16)NOR16, - C(O)N(R17)2, - C(O)R18, C(O)OR19, - NHC(O)R20, OU - NHS(O)2R21; -R9 é - H, -halogênio, - ciano, ou -(1-4C)alquila, opcionalmente substituído com - halogênio; -R10 é - H ou - (1-4C)alquila; -R11 é - H; -R12 é - H, - ciano ou - (1-4C)alquila; -R13 é - H, (1-4C)alquila, - halogênio ou - formil; - R14 é - H, -halogênio, - ciano, -(1-4C)alquila ou - (hetero)arila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Os compostos desta invenção são altamente específicos para o receptor de glicocorticóide e pode ser usado para tratar doenças inflamatórias.



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

5 A presente invenção refere-se a compostos moduladores do receptor glicocorticóide, assim como ao uso destes compostos em terapia.

Os receptores intracelulares são uma classe de proteínas estruturalmente relacionadas, envolvidas na regulação de proteína do gene. Os receptores esteroidais são um subconjunto destes receptores, incluindo o receptor de glicocorticóide (GR), o receptor de progesterona (PR), o receptor de andrógeno (AR), o receptor de estrogênio (ER), e o receptor mineralcorticóide (MR). A regulação de um gene através de tais receptores ou fatores requer com que o receptor intracelular e um ligante correspondente, que possui a capacidade de se ligar seletivamente ao receptor em um modo que afete a transcrição do gene.

15 Os moduladores do receptor glicocorticóide esteroidais (glicocorticóides), tais que a prednisolona, entre outros, são agentes antiinflamatórios muito efetivos, que são correntemente usados para tratar doenças, tais que a Artrite Reumatóide (RA), a Doença Intestinal Inflamatória (IBD), Lupus, alergias, asma, psoríase e para evitar a rejeição de transplante (J. D. Baxter, *Advances in Internal Medicine*, 45; 317- 349; 2000). Os efeitos antiinflamatórios destes compostos são tidos como sendo mediados através de uma inibição dos mediadores proinflamatórios, tais que moléculas de adesão, citocinas, quimioquinas e enzimas através de um mecanismo que envolve a

25 interação de GR ligado por ligante com fatores de transcrição. Este mecanismo é referido como transexpressão (M. Karin, *Cell* 93; 487 0- 490; 1998).

O uso de glicocorticóides esteroidais corrente é acompanhado por efeitos metabólicos e outros efeitos colaterais (por exemplo, diabetes,

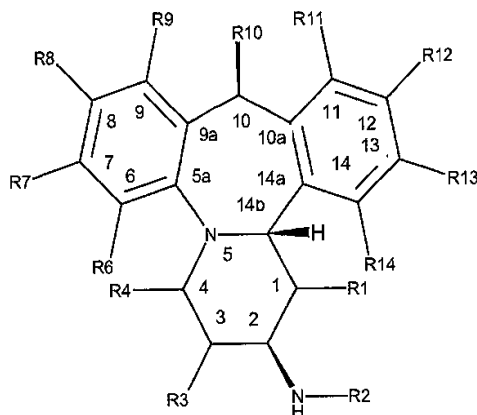
hipertensão, osteoporose, desperdício muscular, entre outros). Partes destes efeitos colaterais são tidos como sendo mediados através da interação direta do GR ligado por ligante a elementos que respondem a glicocorticóide (GREs) no DNA de genes alvo e a indução subsequente da indução da expressão do 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 devida à reatividade cruzada com outros receptores esteroidais, tais que o receptor de progesterona (PRE) ou de mineralcorticóide (MR).

10 Glicocorticóides não- esteroidais não possuem similaridade estrutural molecular com esteroidais e portanto, é também possível esperar diferenças nas propriedades físicoquímicas, parâmetros farmacocinéticos (PK), distribuição no tecido (por exemplo CNS contra periférico) e, de modo mais importante, os glicocorticóides não-esteroidais podem não apresentar ou
15 apresentar menos reatividade cruzada a outros receptores de esteroidais ou podem não apresentar ou apresentar menos efeitos colaterais metabólicos ou outros.

A presente invenção provê compostos não- esteroidais, que modulam a atividade do receptor de glicocorticóide. De modo mais particular, a
20 invenção provê compostos não- esteroidais com alta atividade para a ligação de GR, que apresentam efeitos antiinflamatórios *in vitro* e *in vivo*. De acordo com a presente invenção, são providos compostos tendo a fórmula geral I, ou uma pró-droga dos mesmos, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

25 A presente invenção provê compostos não- esteroidais, que modulam a atividade do receptor de glicocorticóide. De modo mais particular, a presente invenção provê compostos não- esteroidais de alta afinidade, que são agonistas, agonistas parciais ou antagonistas do receptor de glicocorticóide. De acordo com a presente invenção, são providos compostos

tendo a Fórmula geral I,



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Nesta fórmula, os grupos R possuem os significados que se seguem:

- 5
- R₁ é -H ou -alquila (C₁₋₄);
 - R₂ é -C(O)R₁₅ ou -S(O)₂R₁₅;
 - R₃ é -H, alquila (C₁₋₄) ou -OR₁₆;
 - R₄ é -H, alquila (C₁₋₄) ou -OR₁₆;
 - R₆ é -H ou -C(R₁₆)NOR₁₆;
- 10
- R₇ é -H, - halogênio, -ciano;
 - alquila (C₁₋₆), alquenila (C₂₋₆) ou alquinila (C₂₋₆), todos opcionalmente substituídos por -amino, - hidroxila ou -halogênio;
 - R₈ é -H, -ciano, -halogênio, - nitro;
 - alquila (C₁₋₆), alquenila (C₂₋₆), alquinila (C₂₋₆) ou -O-alquila
- 15
- (C₁₋₆), todos opcionalmente substituídos por - amino, -hidroxila ou - halogênio;
 - (hetero)arila, opcionalmente substituído por -ciano, - halogênio, -alquila(C₁₋₄), alcóxi (C₁₋₄), alcóxi (C₁₋₄), alquila (C₁₋₄) ou -(hetero) arila;
- 20
- C(R₁₆) NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, - NHC(O)R₂₀ ou -NHS(O)₂R₂₁;
 - R₉ é -H, -halogênio, -ciano, ou -alquila (C₁₋₄), opcionalmente

substituído por halogênio;

- R₁₀ é -H ou -alquila (C₁₋₄);

- R₁₁ é -H;

- R₁₂ é -H, -ciano ou -alquila(C₁₋₄);

5 - R₁₃ é -H, -alquila (C₁₋₄);

- R₁₄ é -H, -halogênio, -ciano, - alquila (C₁₋₄) ou -(hetero)

arila;

- R₁₅ é -H;

10 - alquila (C₁₋₆), -alquenila (C₂₋₆), -alquinila (C₂₋₆), -O-alquila (C₂₋₆), -O- alquenila (C₂₋₆) ou -O- alquinila (C₂₋₆), todos opcionalmente substituídos por um ou mais -OH, -halogênio, - ciano ou -(hetero) arila;

- (hetero) arila, opcionalmente substituído por -alquila (C₁₋₄), -

halogênio ou -NH₂;

- NH₂, -(di) alquilamino (C₁₋₄), -alquiltio (C₁₋₄) - alquila (C₁₋₄),

15 -alcóxi (C₁₋₄) - alquila (C₁₋₄) ou -NR₁₆OR₁₆;

- R₁₆ é -H, -alquila (C₁₋₆), -alquenila (C₂₋₆) ou -alquinila (C₂₋₆);

- R₁₇ é -H;

- alquila (C₁₋₆) opcionalmente substituído por halogênio, - alcóxi (C₁₋₄) ou (hetero) arila, opcionalmente substituído por - halogênio, -

20 alquila (C₁₋₄) ou alcóxi (C₁₋₄);

- cicloalquila (C₃₋₆) ou -(hetero) arila, opcionalmente substituído por -halogênio, -alquila (C₁₋₄) ou alcóxi (C₁₋₄);

- R₁₈ é -H, -NH₂ ou -alquila (C₁₋₄), opcionalmente substituído por -OH, -halogênio, - ciano ou -S(alquila (C₁₋₄));

25 - R₁₉ é -H ou -alquila (C₁₋₆), opcionalmente substituído por - OH ou -halogênio;

- R₂₀ é -H;

- alquila (C₁₋₆) ou alquenila (C₂₋₆), ambos opcionalmente substituídos por - halogênio, -O- alquila (C₁₋₆), -(hetero)arila, opcionalmente

substituído por -alquila (C₁₋₄) ou -halogênio;

- cicloalquila (C₃₋₆), -alcóxi (C₁₋₆), -alquenilóxi (C₁₋₆);

- (hetero) arila, opcionalmente substituído por -alquila (C₁₋₄);

- NH₂, -NH-alquila (C₁₋₆) ou -NH (hetero) arila e

5 - R₂₁ é -H ou -alquila (C₁₋₆).

Deste modo, foi verificado que a classe precedente de compostos de acordo com a Fórmula I ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, possuem atividade moduladora do receptor glicocorticóide.

O termo -alquila (C₁₋₆), como usado na definição da invenção, 10 significa um grupo alquila ramificado ou não-ramificado, tendo de 1-6 átomos de carbono, por exemplo metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila e terc-butila, pentila e hexila. É preferido -alquila (C₁₋₄). O termo -alquila (C₁₋₄), como usado na definição da invenção, significa um grupo alquila ramificado ou não-ramificado tendo de 1-4 átomos de carbono, por 15 exemplo metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila e terc-butila. São preferidos metila e etila. É mais preferido metila.

O termo cicloalquila (C₃₋₆) significa um grupo alquila cíclico tendo 3-6 átomos de carbono.

O termo halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

20 O termo -alquenila (C₂₋₆) significa um grupo alquenila ramificado ou não-ramificado tendo de 2-6 átomos de carbono, tal que etenila, 2-butenila, pentenila e hexenila. É preferido -alquenila (C₂₋₄).

O termo -alquenila (C₂₋₄) significa um grupo alquenila ramificado ou não-ramificado tendo de 2-4 átomos de carbono, tais que 25 etenila e 2-butenila.

O termo -alquinila (C₂₋₆) significa um grupo alquinila ramificado ou não-ramificado tendo de 2-6 átomos de carbono, tais que etinila, propinila, butilila, pentinila e hexinila. É preferido -alquinila (C₂₋₄).

O termo -alquinila (C₂₋₄) significa um grupo alquinila

ramificado ou não-ramificado tendo de 2-4 átomos de carbono, tal que etinila e propinila.

O termo -O-alquila (C_{1-6}) significa alquilóxi (C_{1-6}), em que -alquila (C_{1-6}) possui o significado previamente definido.

5 O termo -O-alquenila (C_{2-6}) significa -alquenilóxi (C_{2-6}), em que -alquenila (C_{2-6}) possui o significado previamente definido.

O termo-O-alquinila (C_{2-6}) significa alquinilóxi (C_{2-6}), em que -alquinila (C_{2-6}) possui o significado previamente definido.

O termo -alquilóxi (C_{1-4}) significa um grupo alquilóxi tendo de 10 1-4 átomos de carbono, a porção alquila tendo o mesmo significado que previamente definido. Grupos alquilóxi (C_{1-2}) são preferidos. O mais preferido é metóxi.

O termo- alcóxi (C_{1-4}) – alquila (C_{1-4}) significa um alcóxi (C_{1-4}) ligado a um grupo alquila (C_{1-4}), ambos os grupos tendo os significados 15 previamente definidos.

O termo -(di)-alquilamino (C_{1-4}) significa uma porção amino, com pelo menos um, de modo opcional pelo menos dois hidrogênios substituídos por um grupo alquila (C_{1-4}), tal como previamente definido.

O termo -S(alquila C_{1-4}) significa um grupo -alquiltio (C_{1-4}), o 20 grupo alquila (C_{1-4}) tendo o significado previamente definido.

O termo -NH- alquila (C_{1-6}) significa um grupo -alquilamina (C_{1-6}), o grupo alquila (C_{1-6}) tendo o significado previamente definido.

O termo -NH(hetero)arila significa um grupo - (hetero)arilamina, o grupo -(hetero)arila tendo o significado previamente 25 identificado.

O termo alquiltio (C_{1-4})- alquila (C_{1-4}) significa um grupo alquiltio (C_{1-4}) ligado a um grupo -alquila (C_{1-4}), ambos tendo os significados previamente definidos.

O termo arila significa um sistema de anel aromático de 6

membros.

O termo -(hetero)arila significa um sistema de anel aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir do grupo de N, O e S, tal que, mas não limitado a, piridinila, pirimidinila, 5 pirazinila, tetrazolila, tiadiazolila, isoxazolila, oxadiazolila, diidrooxazolila ou furanila.

O termo sal farmacêuticamente aceitável representa aqueles sais que são, dentro do escopo de do julgamentos médico, adequados para o uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem a 10 toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e os similares, e comensuráveis com uma razão de benefício / risco razoável. Sais farmacêuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Eles podem ser obtidos durante o isolamento e a purificação final dos compostos da invenção, ou de modo separado através da reação da função de base livre com um ácido 15 mineral adequado, tal que o ácido clorídrico, ácido fosfórico, ou ácido sulfúrico, ou com um ácido orgânico, tal que, por exemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maléico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiônico, ácido acético, ácido metanossulfônico, e os similares. A função ácida pode ser 20 reagida com uma base orgânica ou mineral, tal que hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio.

A invenção refere-se, deste modo, a compostos da fórmula I, tal como acima definido.

Um outro aspecto da invenção refere-se a compostos de acordo 25 com a Fórmula I, em que -R₃, -R₆, -R₇, -R₉, -R₁₂, -R₁₃, -R₁₄ e R₁₅ são -H e -R₄ e -R₁₆ são -H ou -alquila (C₁₋₄) e os outros grupos possuem o significado indicado.

Outro aspecto da invenção é dirigido a compostos de acordo com a Fórmula I, em que:

- R₁ é -H;
- R₂ é -H, -ciano ou -halogênio;
- (hetero) arila, opcionalmente substituído por -alquila (C₁₋₄);
- C(R₁₆) NOR₁₆, -C(O)N(R₁₇)₂, -C(O)R₁₈ ou -C(O)OR₁₉;
- 5 - R₁₀ é -alquila (C₁₋₄);
- R₁₅ é -alquila (C₁₋₆), opcionalmente substituído por um ou mais - halogênio ou -(hetero) arila;
- (hetero) arila, opcionalmente substituído por -alquila (C₁₋₄) ou -NH₂; ou
- 10 - (di)-alquilamino (C₁₋₄);
- R₁₇ é -(hetero) arila, opcionalmente substituído por alcóxi (C₁₋₄);
- R₁₈ é -alquila (C₁₋₄), e
- R₁₉ é -alquila (C₁₋₆).
- 15 Em ainda um outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I, em que:
 - R₈ é -ciano,
 - (hetero) arila, opcionalmente substituído por n- alquila (C₁₋₄);
 - CO(N)R₁₇, C(O)R₁₈ ou -C(O)OR₁₉,
- 20 Em ainda um outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I, em que:
 - (hetero) arila em -R₈ é um anel heteroaromático de 6 membros.
- 25 Em ainda um outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I, em que o anel heteroaromático em -(hetero) arila em -R₈ contém 1 ou mais átomos de N.
- Em ainda um outro aspecto, a invenção é dirigida a compostos de acordo com a Fórmula I, em que -R₂ é -C(O)R₁₅.
- Em ainda um outro aspecto, a invenção refere-se a compostos

de acordo com a fórmula I, em que:

-R₁₅ é um anel (hetero) arila de 5 membros.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I, em que:

5 -R₁₅ é -alquila (C₁₋₄), opcionalmente substituído por um ou mais halogênios.

A invenção também consiste em compostos de acordo com a Fórmula I, que são altamente específicos para o receptor glicocorticóide. A especificidade pode ser determinada através do teste do composto como descrito adicionalmente para o receptor de glicocorticóide, com outros receptores bem conhecidos, tais que o receptor de progesterona, o receptor de andrógeno, o receptor de mineralcorticóide ou o receptor de estrógeno.

10 Além disso, a presente invenção também abrange todas as possíveis combinações de grupos particulares e preferidos, aqui acima descritos.

Os compostos da presente invenção possuem pelo menos três carbonos quirais e podem, portanto, ser obtidos como enantiômeros puros, como uma mistura de enantiômeros, ou como uma mistura de diastereômeros. Os métodos para a obtenção dos enantiômeros puros são conhecidos na técnica, por exemplo, a cristalização de sais, que são obtidos a partir de ácidos opticamente ativos e da mistura racêmica, ou de cromatografia suando colunas quirais. Para a separação de diastereômeros, colunas de fase direta ou de fase reversa podem ser usadas.

25 Os compostos da presente invenção podem ser usados em uma seqüência de estágios de reação, tal como mostrado nos estágios A a I.

Estágio A

O tratamento de antraquinona (1) com sódio azida em ácido sulfúrico concentrado dá acesso ao 5H-dibenzo [b, e] azepina-6,11-diona (2), em rendimento quantitativo (Esquema 1).

Estágio B

Os compostos da estrutura 2 podem ser então metilados para fornecer os compostos da estrutura geral 3.

Estágio C

5 Os compostos da estrutura geral 3 podem ser então reduzidos para fornecer compostos da estrutura geral 4. A reação acima mencionada é conduzida, de modo típico, usando hidreto de alumínio e lítio como o reagente.

Estágio D

10 Os compostos da estrutura geral 4 podem ser então oxidados, de modo seletivo, para fornecer o derivado de morfantridina 5.

A reação acima mencionada é conduzida, de modo típico, em temperatura ambiente, na presença de dióxido de manganês.

Estágios E, F

15 Os compostos da estrutura geral 5 podem ser então reagidos em um modo de Diels - Alder, de modo a formar um anel D e fornecer compostos tetracíclicos da estrutura geral 6. Estes compostos podem ser então reduzidos *in situ*, de modo a fornecer os álcoois tetracíclicos da estrutura geral 7, que são então obtidos principalmente na conformação trans.

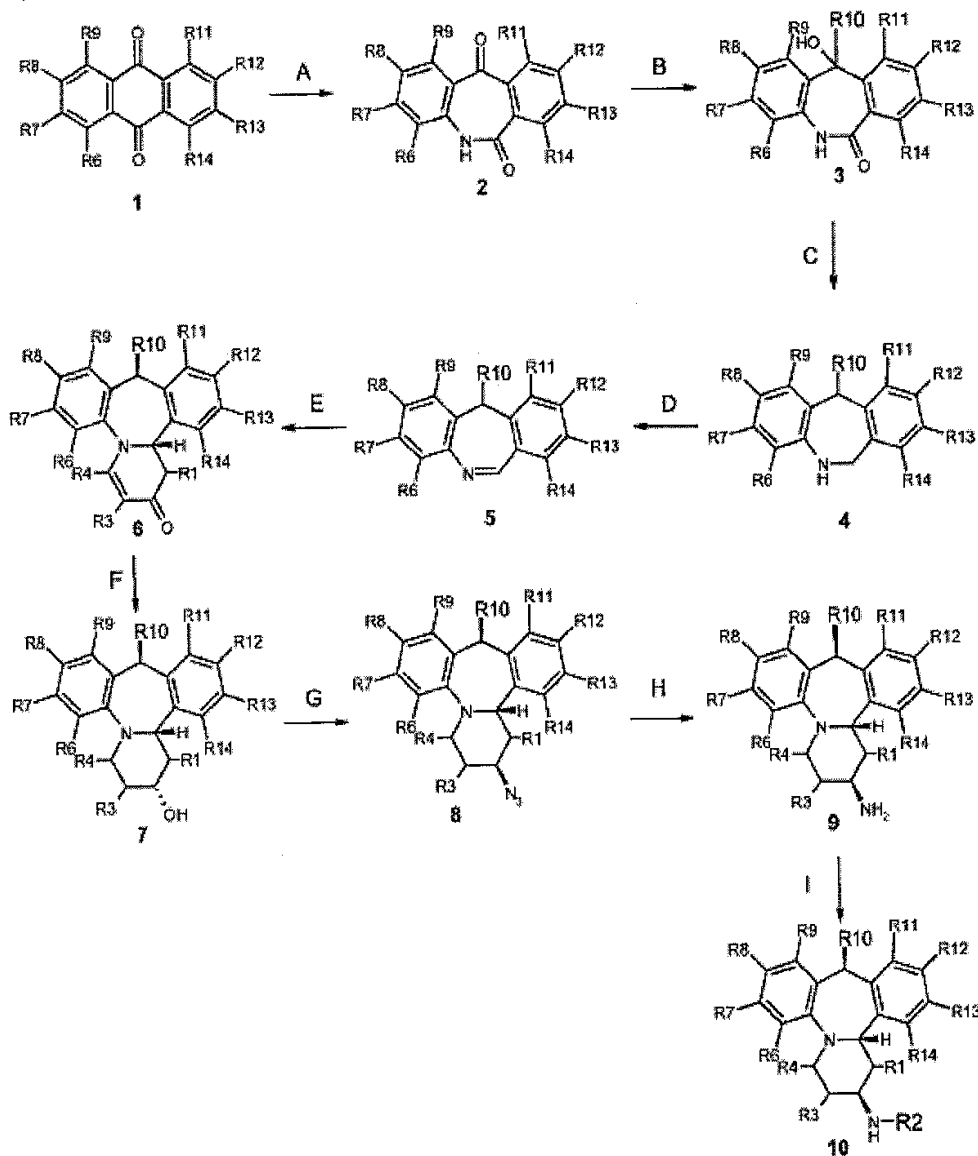
20 A primeira reação acima mencionada é conduzida, de modo típico, em temperatura reduzida, na presença de dieno de Danishefsky e de triclorometanossulfonato de itérbio, com o uso de um solvente orgânico. Estes produtos brutos são então reduzidos, em temperatura ambiente, na presença de boroidreto de sódio, com o uso de um solvente orgânico.

Estágio G

25 Os compostos da estrutura geral 7 podem ser então reagidos sob condições de Mitsunobu, de modo a fornecer os compostos azida da estrutura geral 8.

A reação acima mencionada é conduzida, de modo típico, em

temperatura ambiente, na presença de trifetilfosfina, diisopropilazodicarboxilato e difenilfosforil azida, com o uso de um solvente orgânico.



Esquema 1

Estágio H

5

Os compostos da estrutura geral 8 podem ser então reduzidos para fornecer os compostos de amina livre da estrutura geral 9. A reação acima mencionada é conduzida, de modo típico, em temperatura ambiente, na presença de trifetilfosfina e água, com o uso de um solvente orgânico.

Estágio I

Estes produtos 9 são então convertidos às amidas desejadas, carbamatos e uréias e sulfonamidas 10, através de procedimentos gerais.

Os compostos 7, 9 e 10 são então compostos intermediários chave na formação de todos os outros compostos aqui expostos. Estes compostos, seja já sendo halogenados ou podendo ser halogenados, etc. São
5 adicionalmente modificados a través dos métodos aqui descritos para fornecer as entidades desejadas com a rel-(2R, 10R, 14bR)-estereoquímica desejada.

Os compostos da presente invenção possuem pelo menos três átomos quirais e podem, deste modo, ser obtidos como enantiômeros puros,
10 ou como uma mistura de enantiômeros, ou como uma mistura de diastereômeros. Os métodos para a obtenção dos enantiômeros puros são bem conhecidos na técnica, por exemplo, a cristalização de sais, que são obtidos a partir de ácidos opticamente ativos e a mistura racêmica, procedimentos de resolução enzimática ou de cromatografia usando colunas quirais. Para a
15 separação de diastereômeros, colunas de fase direta ou de fase reversa podem ser usadas.

Foi verificado que eutômeros possuem a (2S, 10S, 14bS)-estereoquímica.

Os compostos da presente invenção modulam a atividade do
20 receptor de glicocorticóide. Os compostos podem ser assim usados no tratamento de doenças imunológicas e inflamatórias. De modo particular, os compostos podem ser usados para o tratamento de doenças reumáticas, tais que artrite reumatóide, artrite juvenil, e espondilite anquilosante, doenças dermatológicas incluindo psoríase e pênfigus, distúrbios alérgicos incluindo
25 rinite alérgica, dermatite atópica, e dermatite de contato, condições pulmonares, que incluem a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica, e outras doenças imunes e inflamatórias, incluindo mal de Crohn, colite ulcerativa, lupus sistêmico eritematoso, hepatite ativa crônica autoimune, osteoartrite, tendinite, e bursite. De modo adicional, os compostos podem ser

usados de modo a auxiliar a evitar a rejeição de órgão após o transplante de órgãos.

De modo mais particular, os compostos podem ser usados para tratar artrite reumatóide, psoríase, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, mal de Crohn ou colite ulcerativa, e os compostos podem ser usados de modo

5 a auxiliar a evitar a rejeição de órgãos após o transplante de órgãos.

Métodos para determinar a ligação do receptor, assim como ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar a atividade biológica dos compostos são bem conhecidos na técnica. De modo geral, o receptor expressado é

10 tratado com o composto a ser testado e a ligação, estimulação ou inibição de uma resposta funcional é medida.

De modo a medir a ligação, o citosol isolado contendo GR expressado pode ser usado. Compostos rotulados por fluorescência ou radioativos podem ser também usados. Como o composto de referência

15 hormônio nativo, ou outros compostos que se ligam ao receptor podem ser usados. Como uma alternativa, podem ser também executados ensaios de ligação de competição. Estes ensaios de ligação podem ser ou desenvolvidos de um modo doméstico, ou podem ser vendidos como ensaios de ligação comercialmente disponíveis (kits). Métodos experimentais para determinar as

20 afinidades de ligação são bem conhecidos na técnica.

Para a seleção de moduladores de GR, os compostos devem ser ligados com uma afinidade de $< 10^{-5}$ ao receptor. De modo mais preferido, a afinidade de ligação é $< 10^{-7}$ M e, de modo mais preferido, a afinidade de

ligação é $< 10^{-8}$ M.

De modo a medir uma resposta funcional, o DNA isolado, que codifica o gene do receptor de glicocorticoide, de modo preferido o receptor humano, é expresso em células hospedeiras adequadas, por exemplo em

25 células osteoblásticas humanas U2OS.

Métodos para construir linhagens celulares, que expressam o

receptor de glicocorticóide recombinante, são bem conhecidas na técnica (Sambrook et al., *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edição. A expressão do receptor é alcançada através da expressão do DNA que codifica a proteína

5 desejada. Técnicas para a mutagênese dirigida ao sítio, a ligação de seqüências adicionais, PCR e a construção de sistemas de expressão adequados já são todos, atualmente, bem conhecidos na técnica. Porções do DNA inteiro que codificam as proteínas desejadas podem ser construídas, de modo sintético, usando técnicas de fase sólida convencionais, de modo

10 preferido para incluir sítios de restrição para a facilidade de ligação. Elementos de controle adequados para a transcrição e a translação da seqüência de codificação incluída podem ser providos para as seqüências de codificação de DNA. Como é bem conhecido, estão agora disponíveis sistemas de expressão, que são compatíveis com uma ampla variedade de

15 hospedeiros, incluindo hospedeiros procarióticos, tais que bactérias, e hospedeiros eucarióticos, tais que levedura, células de planta, células de insetos, células de mamíferos, células de aves, e os similares.

A inflamação *in vitro* pode ser simulada em uma linhagem de célula humana, estavelmente transfectada com DNA de GR humano, que é

20 estimulado a secretar citoquinas, quimioquinas e outros mediadores inflamatórios. Efeitos antiinflamatórios de compostos podem ser quantificados através da medição da inibição da resposta inflamatória naquela linhagem celular. Através do teste de curvas de dose- resposta completadas, podem ser calculados os valores de EC_{50} para ambos os compostos e para um

25 composto de referência, tal que prednisolona. Os valores de EC_{50} podem ser comparados aos valores de EC_{50} obtidos para prednisolona dentro do mesmo ensaio celular. De modo preferido, os compostos possuem valores de EC_{50} que estão na faixa do EC_{50} obtido para prednisolona. De modo mais preferido, os valores de EC_{50} são inferiores àqueles que são obtidos para prednilosona.

Aquele versado na técnica irá reconhecer que os valores de EC_{50} dependem do composto testado. Por exemplo, um composto, com um EC_{50} , que é inferior a 10^{-5} M, é, de modo geral, considerado como um candidato para a seleção da droga. De modo preferido, este valor é inferior a
5 10^{-7} M. no entanto, um composto que possui uma EC_{50} superior, mas que é seletivo para um receptor particular pode até mesmo ser um melhor candidato.

In vivo, o efeito antiinflamatório dos compostos pode ser testado em camundongos, que são tratados com lipopolissacarídeo (LPS). Os compostos podem ser administrados de modo sistêmico no ou antes do tempo
10 de tratamento com LPS. Os efeitos antiinflamatórios podem ser quantificados como um $TNF\alpha$ induzido por LPS no soro de camundongos ou em qualquer outra citocina ou quimioquina inflamatória (S. R. Hyde & R. E. McCallum, *Infection and Immunity*, 60; 976 – 982 (1992)). A potência para inibir a artrite poderia ser testado do modelo de artrite induzido pelo colágeno tipo II de
15 camundongo (CIA), como a capacidade de inibir a intumescência da pata (D. E> Trentham et al., *J. Exp. Med.* 146; 857 – 868 (1977), ou em outro modelo de artrite.

A invenção reside, deste modo, em uma composição farmacêutica, que compreende um composto ou um sal do mesmo tendo a
20 fórmula geral I. Deste modo, os compostos de acordo com a fórmula I podem ser usados em terapia.

Vias de administração adequadas para os compostos da fórmula I ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, também referidos neste como o ingrediente ativo são injeções intramusculares,
25 injeções subcutâneas, injeções intravenosas, ou injeções intraperitoniais, administração oral e intranasal. De modo preferido, os compostos podem ser administrados oralmente. A dose exata e o regime de administração do ingrediente ativo, ou uma composição farmacêutica do mesmo, irão necessariamente depender do efeito terapêutico a ser alcançado (por exemplo,

o tratamento de asma, R. A., I. B. D.) e pode variar de acordo com o composto particular, a via de administração, e a idade e condição do paciente individual a que o medicamento deve ser administrado. De modo geral, uma dose diária terapeuticamente eficaz é de cerca de 0,001 mg a cerca de 15 mg/kg do peso corpóreo por dia por composto da invenção; de modo preferido, de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg/kg de peso corpóreo por dia; e de modo mais preferido, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1,5 mg/kg de peso corpóreo por dia. Algum grau de otimização da dose de rotina pode ser requerido de modo a que seja determinado o nível de dosagem ótimo e o padrão.

A administração dos compostos da invenção, em forma pura ou em uma composição farmacêutica apropriada, pode ser executada usando qualquer dos modos de administração aceitos de composições farmacêuticas. Deste modo, a administração pode ser, por exemplo, oral, bucal (por exemplo, sublingual), nasal, parenteral, tópica, transdérmica, vaginal, ou retal, sob a forma de um sólido, semi-sólido, pó liofilizado, ou formas de dosagem líquidas, tais que, por exemplo, comprimidos, supositórios, pílulas, cápsulas de gelatina moles elásticas e duras, pós, soluções, suspensões, ou aerossóis, ou os similares, de modo preferido em formas de dosagem unitária para a administração simples da dosagem precisa.

Um outro aspecto da invenção reside no uso dos compostos de acordo com a Fórmula I, ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos, para a preparação de um medicamento para a imunoterapia.

Exemplos:

A numeração nos exemplos refere-se ao Esquema 1, em que $R_1, R_3, R_4, R_6, R_9 = H$, $R_{10} = Me$, $R_{11}-R_{14} = H$, a não ser que mencionado de outro modo.

Uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (25,2 ml) e DCM (diclorometano) (8,4 ml) foi resfriada a 0°, antraquinona (1) (5 g, 24 mmol)

foi adicionada, e então sódio azida (1,84 g, 28,3 mmol) foi adicionada, em pequenas porções, durante um período de 1 hora, a de 0-5°C. A mistura da reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e então despejada em água gelada (300 ml). O produto foi filtrado, lavado com água até que
5 livre de ácido e secado para fornecer 5H-dibenzo[b, 2] azepina-6,11-diona (2) como um sólido branco (5,3 g, 100%). Dados: (m/z) = 224 (M + H)⁺.

A uma suspensão de 5H-dibenzo [b, e] azepina-6, 11-diona (2) (50 g, 0,22 mol) em tolueno (800 ml), foi adicionado iodeto de metil magnésio (3 M em Et₂O, 200 ml, 0,6 mol) foi adicionado. A mistura da
10 reação foi aquecida sob refluxo durante 6 horas, e então despejada em cloreto de amônio aquoso e agitada durante 10 minutos. O produto foi filtrado e secado para fornecer 11-hidróxi-11-metil- 5, 22 -diidro-dibenzo [b, e] azepin-6-ona (3) como um sólido branco (51, 6 g, 96%). Dados: (m/ z) = 240 (M + H).

15 11- Hidróxi-11-metil-5, 11-diidro-dibenzo [b, e] azepin-6-ona (3) (51, 6 g, 0, 22 mol) foi adicionado a uma suspensão de LiAlH₄ (33 g, 0,88 mol) em dioxano (850 ml). A mistura da reação foi aquecida a 105°C. Após 2, 5 horas sob refluxo, a mistura da reação foi resfriada, o LiAlH₄ em excesso foi destruído com Na₂SO₄ (55 ml), acetato de etila (1,81) e Na₂SO₄ (440 g)
20 foram adicionados, e a mistura da reação foi agitada durante 30 minutos.

Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de Etila = 6: 4) para fornecer 6, 11-diidro-11-metil-5H- dibenzo [b, e] azepina (4) 28 g, 61%) Dados: (m/ z) = 210 (M + H)⁺.
25

Uma solução de 6, 11-diidro-11-metil-5H- dibenzo [b, e] azepina (4) (8 g, 38, 3 mmol) em acetona (1500 ml) foi resfriada a 0°C e NBS (N-bromossuccinamida; 6,81 g, 38,3 mmol) foi adicionado. A mistura da reação foi agitada durante 20 minutos a 0°C, subitamente resfriada através da

adição de NaHCO₃ (300 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi extraído em acetato de etila, que foi lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de etila = 8: 2) para fornecer 2-bromo-6,11-diidro-11-metil-5H-dibenzo [b, e] azepina (4, R₈ = Br; 32 g, 97%) Dados: m/z = 288 / 290 (M + H)⁺.

A uma solução de 2-bromo-6,11-diidro-11-metil-5H-dibenzo [b, e] azepina (4, R₈ = Br; 32 g, 0,11 mol) em DCM, MnO₂ (óxido de manganês) (96,6 g, 1,11 mol) foi adicionado e a mistura da reação foi deixada em agitação durante a noite. A mistura da reação foi filtrada através de decalite e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de etila = 8: 2) para fornecer 2-bromo-11-metil-11H-dibenzo[b, e] azepina (5, R₈ = Br; 29,4 g, 92%). Dados: (m/z) = 286 / 288 (M + H)⁺.

A uma solução agitada de 2-bromo-11-metil-11H-dibenzo [b, e] azepina (5, R₈ = Br; 666 mg, 2,33 mmol), foi adicionado triflato de itérbio (III) (146 mg, 0,23 mmol). Após a agitação durante 10 minutos em temperatura ambiente, dieno de Danishefsky (0,89 ml, 4,66 mmol) foi adicionado. A mistura da reação foi deixada em repouso durante a noite, em temperatura ambiente. A mistura da reação foi rapidamente resfriada com NaHCO₃ aquoso, extraída em acetato de etila, lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica para fornecer 8-bromo-10,14b-diidro-10-metil-dibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2 (1H) - ona (6, R₈ = Br; 338 mg, 41 %). Dados: (m/z) = 354 / 356 (M + H)⁺.

Uma suspensão de 8-bromo-10,14b-diidro-10-metil-dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2(1H)-ona (6, R₈ = Br; 13,07 g, 37 mmol) em etanol (700 ml) foi resfriada a 0°C e NaBH₄ (14 g, 370 mmol) foi adicionado. A mistura da reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A

mistura da reação foi resfriada, o NaBH₄ em excesso foi destruído com acetona (300 ml), agitado durante 30 minutos, e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi extraído com acetato de etila e NH₄Cl aquoso, lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (heptano: Acetato de etila = 7: 3) para fornecer rel- [(2R, 10 R, 14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-1 (1H) -ol (7, R₈= br; 7,8 g, 60%). Dados: m/z = 358/ 360 (M + H)⁺.

Uma solução agitada de rel- [(2R, 10R, 14bR)-8- bromo-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil- dibenzo[c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-(1H)-ol (7, R₈ = Br; 5, 0 g, 14 mmol) e trifetilfosfina (4,76 g, 18, 1 mmol) em THF seco (150 ml) foi resfriado a 0°C e diisopropilazodicarboxilato (3,60 ml, 187,1 mmol) foi adicionado. Difetilfosforilazida (3,90 ml, 18,1 mmol) foi adicionada, e então o resfriamento foi removido. A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de etila = 95: 5 para fornecer rel- [(2 R, 10R, 14bR)-2-azido- 8-bromo-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil- dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepina (8, R₈ = Br; 4, 7 g, 89%). Dados: / z) = 383/ 385 (M + H)⁺.

A uma solução agitada de rel-[(2R, 10 R, 14bR)-2-azido-8-bromo-1,2,3,4-10, 14b-hexaidro-10-metil-dibenzo [c, f]pirido [1,2-a] azepina (8, R₈ = Br; 4,7 g, 12,3 mmol) em THF (150 ml) e H₂O (4, 5 ml), foi adicionada trifetilfosfina (3,86 g, 14, 7 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite a 50°C e então concentrada, sob pressão reduzida, de modo a fornecer rel-[(2R, 10R, 14bR)-8-bromo- 1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metil-dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepina-3-amina (9, R₈= Br). Dados: (m/z) = 357 / 359 (M = H)⁺.

Exemplo 1: rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-8-bromo-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10 -

metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin -2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (10, R₈ = Br, R₂ = COCF₃).

9 Bruto (R₈ = Br) foi absorvido em MeOH (150 ml), trietilamina (3,4 ml, 24,6 mmol) e trifluoroacetato de etila (7,33 ml, 61,5 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi aquecida a 50°C e mantida durante 3 horas. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida e então purificada através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de Etila = 8:2) para fornecer rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8- bromo-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-2-il) - 2,2,2-trifluoroacetamida (10, R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 4, 7 g, 84%). Dados: (m/z) = 453/ 455 (M + H)⁺.

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

Uma solução agitada de 10 (R₈ =Br, R₂ = COCF₃; 800 mg, 1,77 mmol) em NMP (N-metilpirrolidona) (15 ml) foi degaseificada através de borbulhamento de nitrogênio durante 0,5 horas. CuCN (395 mg, 4, 43 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 7 horas a 200°C. A mistura da reação foi subitamente resfriada com uma solução de NH₄OH a 25% em H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila. As substâncias orgânicas foram lavadas com uma solução de 25% de NH₄OH em H₂O, salmoura, secada (Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de etila = 8:2) para rel-N- [(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin -2-il]-2,2,2= trifluoroacetamida (10, R₈ = CN, R₂ = COCF₃; 630 mg, 89%). Dados: (m/z) = 400 (M + H)⁺.

Exemplo 3: rel-2,2-dicloro-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a azepin-2-il] acetamida (10, R₈ =

CN, R₂ = CO-CHCl₂).

A uma solução agitada de **10** (R₈ = CN; R₂ = COCF₃; 78 mg, 0,195 mmol) em EtOH (5 ml) foi adicionada uma solução de NaOH 2 N em H₂O (1 ml). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi subitamente resfriada com H₂O e extraída com acetato de etila. As substâncias orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida para fornecer rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-1-metil- dibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-3-amina bruto (**9**, R₈ = CN; 60 mg, 100 %).

Uma solução agitada de **9** (R₈ = CN; 108 mg, 0, 356 mmol) e trietilamina (52 ml, 0, 374 mmol) em DCM (4 ml) foi resfriada a 0°C. Cloreto de dicloroacetila (36 ml, 0,374 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada, em temperatura ambiente, durante 2 horas. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e o produto foi extraído em DCM. As substâncias orgânicas foram secadas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica, seguido por HPLC preparativo. A secagem por congelamento a partir de EtOH / H₂O forneceu rel-2,2-dicloro-N-[(2R, 10 R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4-10,14b-hexaidro -10-metildibenzo [c, f] pirido [[1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**, R₈ = CN, R₂ = COCHCl₂; 64 mg, 46 %). Dados (m/z) = 415 (M + H)⁺.

Exemplo 4: rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10-14b-hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = CN, R₂ = CO CHF₂).

Este composto foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, a partir de **5**, de modo a fornecer real-2,2,2-trifluoro-N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro -10 metil- dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**: R₂ = CF₃). Dados: (m/Z) = 375 (M + H)⁺.

Exemplo 5: rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4, 10,14b-hexaidro-10-

metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-4-metil-1,2,3- tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$).

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = \text{CN}$) para fornecer rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$; 434 mg, 61%). Dados: (m/z) = 430 (M + H)⁺.

Exemplo 6: rel-N- [(2R,10 R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro -10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] 2,2-difluoroacetamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCHF}_2$)

A uma solução de ácido difluoroacético (8,5 µl, 0,135 mmol) em DCM (1 ml), TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametilurônio) (51 mg, 0, 159 mmol) e DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) (26 µl, 0,149 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 10 minutos, uma solução de **9** ($R_8 = \text{CN}$; 25 mg, 0,082 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionada. A mistura da reação foi agitada durante a noite, em temperatura ambiente. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada e extraída com DCM. A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄) e as substâncias orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado com cromatografia de coluna em sílica para fornecer rel- N- [(2R, 10 R, 14bR)-8- ciano-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-aa] azepin-2-il]-2,2-difluoroacetamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCHF}_2$ 13 mg, 34%). Dados: (M/z) = 382 (M + H)⁺.

Exemplo 7: rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]metanossulfonamida (**10**: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Me}$).

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = \text{CN}$) de modo a fornecer **7**, rel-N-[(2R, 10R,

14bR)-8- ciano -1,2,3,4,10, 14b-hexaidro—10-metildibenzo[c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]metanossulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Mr}$; 13 mg, 34%).
 Dados: $(m/z) = 382 (M + H)^+$.

Exemplo 8: rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metildibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]etanossulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Et}$).

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = \text{CN}$) de modo a fornecer rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8- ciano -1,2,3,4,10, 14b-hexaidro—10-metildibenzo[c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]etanossulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{Et}$; 12 mg, 30 %).
 Dados: $(m/z) = 396 (M + H)^+$.

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

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = \text{CN}$) de modo a fornecer rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-8- ciano-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo[c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-N,N-dimetilaminossulfonamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 12 mg, 29 %). Dados: $(m/z) = 411 (M + H)^+$.

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

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **9** ($R_8 = \text{CN}$) de modo a fornecer rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-8- ciano-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo[c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (10: $R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; 15 mg, 35 %). Dados: $(m/z) = 427 (M + H)^+$.

Exemplo 11: rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metildibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]- 2,2,2-trifluoroacetamida (10: R_8

= COH₃, R₂ = COCF₃).

Uma solução agitada de **10** (R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 250 mg, 0,55 mmol) em tolueno foi carregada com PdCl₂ (PPh₃)₂ (8 mg, 0,011 mmol) e 1- etoxiviniltributylestanho (587 µl, 1,73 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite sob refluxo. Uma solução de HCl em H₂O (2N, 3 ml) foi adicionada e a mistura da reação foi agitada, durante 10 minutos, em temperatura ambiente. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica para fornecer rel- N- [(2R, 10R, 14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b- hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]- 2,2,2-trifluoroacetamida (**10**: R₈ = COCH₃, R₂ = COCF₃; 150 mg, 65%). Dados: (m/z) = 417 (M + H)⁺.

Exemplo 12: rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8- acetil-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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).

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** (R₈ = COCH₃, R₂= COCF₃) de modo a fornecer rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo[c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: R₈ = COCH₃, R₂ = COC₄H₃N₂S; 27 mg, 54 %). Dados: (m/z) = 447 (M + H)⁺.

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

Uma solução agitada de **10** (R₈ = COCH₃, R₂ = COCF₃; 60 mg, 0,14 mmol) em EtOH foi carregada com hidroxilamina. HCl (20 mg, 0,28 mmol) e piridina (35 µl, 0,45 mmol). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente durante 40 horas. A reação foi subitamente resfriada

com H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica. A secagem por congelamento a partir de acetonitrila/ H₂O forneceu rel- 2,2,2-trifluoro- N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-8-[1-(hidroxiimino) etil]—10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅-H₄N, R₂ = COCF₃). Dados: (m/z) = 432 (M + H)⁺.

Exemplo 14: rel- 2,2,2-trifluoro-N-(((2R, 10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8- piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**: R₈ = C₅-H₄N, R₂ = COCF₃).

Uma solução agitada de **10** (R₈ = Br, R₂ = COCF₃; 67 mg, 0,148 mmol) em uma mistura de dioxano (3 ml) e H₂O (0, 5 ml), PdCl₂ (PPh₃)₂ (6 mg, 8,8 x 10⁻³ mmol), K₃.PO₄. 7 H₂O (60 mg, 0, 178 mmol), AsPh₃ (3 mg, 0,019 mmol) e ácido piridina-4-borônico de éster cíclico de 2,2-dimetil propanodiol (78 mg, 0, 408 mmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite, sob refluxo. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em DCM, secado, (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica fornecendo rel- 2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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 %). Dados: (m/z) = 452 (M + H)⁺.

Exemplo 15: rel-2,2-dicloro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8- (piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅- H₄N, R₂ = COCHCl₂).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** (R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₃) para fornecer rel-2,2-dicloro-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3-4, 10, 14b-hexaidro -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%). Dados: (m/z) = 467 (M + H)⁺.

Exemplo 16: rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₂Cl).

5 Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 (R₈ = C₅H₄N) para fornecer rel-2,2-cloro-2,2-difluoro- N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro -10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido [1,2-a] azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₂Cl; 20 mg, 55%). Dados: (m/z) = 468 (M + H)⁺.

10 **Exemplo 17:** rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]acetamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = CO-CH₃).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 (R₈ = C₅H₄N) para fornecer rel- N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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 %).
15 Dados: (m/z) = 398 (M + H)⁺.

Exemplo 18: rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] isoxazol-5-carboxamida
20 (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = CO₃H₂NO).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 (R₈ = C₅H₄N) para fornecer rel-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido [1,2-a]azepin-2-il] isoxazol-5-carboxamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COC₃H₂NO; 19
25 mg, 57 %). Dados: (m/z) = 451 (M + H)⁺.

Exemplo 19: rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-5-metil-isoxazol-3-carboxamida (**10**: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COC₄H₄NO).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no

Exemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel- N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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 %). Dados: (m/ z) = 465 (M + H)⁺.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel- N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo[c,f]pirido [1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 20 mg, 59 %). Dados: (m/ z) = 482 (M + H)⁺.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel- N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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 %). Dados: (m/ z) = 480 (M + H)⁺.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a]azepin-2-il]metanossulfonamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Me$; 19 mg, 62 %). Dados: (m/ z) = 434 (M + H)⁺.

- Exemplo 23**: rel -N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-

(piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] etanossulfonamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Et$).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a]azepin-2-il] etanossulfonamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2Et$; 10 mg, 32 %).
 5 Dados: (m/ z) = 448 (M + H)⁺.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel- N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c,f] pirido [1,2- a]azepin-2-il]-N,N- dimetilaminossulfamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$; 14 mg, 42%). Dados: (m/ z) = 463 (M + H)⁺.
 15

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 6, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel-2,2-difluoro- N -[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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%). Dados: (m/ z) = 434 (M + H)⁺.
 20

Exemplo 26: rel- 4- amino -N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (**10**: $R_8 = C_5H_4N$, $R_2 = COC_2H_2N_3 O$).
 25

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 6, a partir de 9 ($R_8 = C_5H_4N$) para fornecer rel- 4-amino-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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 %). Dados: (m/z) = 467 (M + H)⁺.

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

A uma solução agitada de **10** ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$; 100 mg, 0,22 mmol) em dioxano tributilestanilpirimidina (98 mg, 0,26 mmol), CsF (72 mg, 0,473 mmol), Pd₂ (dba)₃ (paládio dibenzilidenoacetona, 6 mg, 6,6 μmol) e P (tBU)₃ (10 % de solução em hexano, 26 μmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite, sob refluxo. A reação foi subitamente resfriada com uma H₂O e as substâncias orgânicas foram extraídas em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica, seguido por HPLC preparativo. A secagem por congelamento a partir de acetonitrila/H₂O forneceu rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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 %). Dados: (m/z) = 453 (M + H)⁺.

Exemplo 28: rel-4-amino -N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COC_2H_2N_3O$).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para fornecer rel- N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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**: $R_8 = C_4H_3N_2 = COC_3H_3N_2S$; 14 mg, 47 %). Dados: (m/z) = 483 (M + H)⁺.

Exemplo 29: rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(pirazin-2-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2-il] acetamida

(**10**: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCF₃).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 27, a partir de **10** (R₈ = Br, R₂ = COCF₃) para fornecer rel- 2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(pirazin-2-il) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a]azepin-2-il]- acetamida (**10**: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCF₃, 24 mg, 24 %). Dados: (m/z) = 453 (M + H)⁺.

Exemplo 30: rel-(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10 metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a]azepina-8-carboxilato de metila

10 A uma solução de (**10**: R₈ = CN, R₂ = COCF₃; 400 mg, 1 mmol) em EtOH (20 ml), foi adicionada uma solução de KOH 6 N em H₂O (8,5 ml). A mistura foi aquecida em um microondas a 120°C (175 Watts), durante 3 horas. A mistura da reação foi neutralizada com uma solução de HCl 2 N em H₂O. A mistura da reação foi concentrada, sob pressão reduzida,
15 e coevaporado com tolueno.

O resíduo foi absorvido em MeOH (30 ml) e trietilamina (277 µl, 2 mmol) e trifluoroacetato de etila (597 µl, 5 mmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite a 55°C e então concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de
20 coluna em sílica para fornecer (**10**: R₈ = COOH, R₂ = COCF₃; 331 mg, 79%).

A uma solução agitada de **10** (R₈ = COOH, R₂ = COCF₃; 30 mg, 0, 072 mmol) em metanol (2 ml) a 0°C, foi adicionado tricloreto de tionila (300 µl, 3, 46 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura da reação foi subitamente resfriada com
25 uma solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila. As substâncias orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de etila = 8: 2). A secagem por congelamento a partir de acetonitrila / H₂O forneceu rel-(2R,

10R, 14bR)- 1, 2, 3, 4, 10, 14b – hexaidro-10-metil-2- (2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepina-8-carboxilato de metila (10: $R_8 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 10, 3 mg, 33%). Dados: (m/ z) = 433 (M + H)⁺.

- 5 **Exemplo 31:** rel-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepina-8-carboxilato de etila; (10: $R_8 = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$).

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 30, a partir de **10** ($R_8 = \text{Br}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para fornecer rel-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-2- (2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepina-8-carboxilato de etila (10: $R_8 = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$, 18,9 mg, 59 %). Dados: (m/ z) = 447 (M + H)⁺.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 30, a partir de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para fornecer rel-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-2- (2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepina-8-carboxilato de propila (10: $R_8 = \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$, 10,3 mg, 33 %). Dados: (m/ z) = 461 (M + H)⁺.

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

25 A uma solução agitada de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 40 mg, 0,096 mmol) em DMF, TBTU (46 mg, 0,144 mmol) e DIPEA (84 μl , 0, 48 mmol) foram adicionados. Então, anilina (10 μl , 0, 11 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada, durante 40 horas, em temperatura ambiente. A reação foi subitamente resfriada com H₂O e as

substâncias orgânicas foram extraídas em DCM. A camada orgânica foi secada em um filtro de separação e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativo, e isto forneceu rel-(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepina -8-carboxamida (10: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 27,3 mg, 58%). Dados: $(m/z) = 494$ $(M + H)^+$.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 33, a partir de 10 ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para fornecer rel-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-N- (piridin-4-il)-2- (2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepina-8- carboxamida (10: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $R_2 = \text{COCF}_3$, 17,5 mg, 37 %). Dados: $(m/z) = 495$ $(M + H)^+ = 495$ $(M + H)^+$.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 33, a partir de 10 ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para fornecer rel-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a]azepina-8-carboxamida (10: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_6\text{NO})$, $R_2 = \text{COCF}_3$, 35, 5 mg, 71 %). Dados: $(m/z) = 525$ $(M + H)^+$.

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

Este composto foi preparado, de modo análogo ao descrito no Exemplo 33, a partir de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$) para fornecer rel-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-N-(2-metoxifenil)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino) dibenzo [c,f] pirido [1,2-a]azepina-8-carboxamida (**10**: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_7\text{H}_7\text{O})$, $R_2 = \text{COCF}_3$, 30,3 mg, 61 %). Dados: (m/z) = 524 (M + H)⁺.

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

10 A uma solução de **10** ($R_8 = \text{CN}$, $R_2 = \text{COCF}_3$ 210 mg, 0,53 mmol) em DME (3 ml), trimetilsililazida (278 μl , 2,12 mmol) e óxido de dibutilestanho (52 mg, 0,21 mmol) foram adicionados. A mistura foi aquecida no microondas a 160°C (300 Watts) durante 45 minutos. A mistura da reação foi subitamente resfriada com NaOH 0,2 N e lavada em acetato de etila. 15 Então, a camada aquosa básica foi acidificada com HCl 2 N e extraída em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer (**10**, $R_8 = \text{CN}_4\text{H}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 208 mg, 89 %). Dados: (m/z) = 443 (M + H)⁺.

A uma solução de **10** ($R_8 = \text{CN}_4\text{H}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 200 mg, 0,45 20 mmol) em acetona / DMF (1/1 20 ml) foi adicionado Na₂CO₃ 72 mg, 0,68 mml seguido por MeI (280 μl , 4,5 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. A reação foi subitamente resfriada com HCl 2N e extraída em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O 25 produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de Etila = 6:4) para fornecer rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10 R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**, $R_8 = \text{C}_2\text{N}_4\text{H}_3$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 99 mg, 48%). Dados: (m/z) = 457 (M + H)⁺.

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

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$) de modo a fornecer rel-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R, 10R, 14b-R)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il) dibenzo[c, f]pirido-[1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**: $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCCIF_2$; 24 mg, 73%). Dados: (m/z) = 473 (M + H)⁺.

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

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COCF_3$) de modo a fornecer rel-N-[(2R, 10R, 14b-R)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(2-metiltetrazol-5-il) dibenzo[c, f]pirido-[1,2-a] azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**10**: $R_8 = C_2N_4H_3$, $R_2 = COC_3H_3N_2S$; 17 mg, 50 %). Dados: (m/z) = 487 (M + H)⁺.

Exemplo 40: rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il) dibenzo[c,f]pirido [1,2-a] azepin-2-il]acetamida (**10**: $R_8 = C_4, N_2, H_3$, $R_2 = COCF_3$).

Uma solução de **10** ($R_8 = Br$, $R_2 = COCF_3$; 1,9 g, 4,19 mmol), KOAc (1,23 g, 12,6 mmol) e bispinacolatoboro (1,17 g, 4,61 mmol) em DMF (60 ml) foi desgaseificado através de borbulhamento de nitrogênio durante 15 minutos. PdCl₂ (dppf)₂ ([1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II); 103 mg, 0,13 mmol) foi adicionado a e a mistura da reação foi agitada durante a noite a 80°C. A reação foi subitamente resfriada com H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O

produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de Etila = 85:15) para fornecer **10** ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 1,06 g, 51%). Dados: (m/z) = 501 (M + H)⁺.

A uma solução agitada de **10** ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 1,12 g, 2,24 mmol) em uma mistura de dioxano (42 ml) e H₂O (7 ml), foram adicionados PdCl₂(PPh₃)₂ (47 mg, 0,067 mmol), K₃PO₄·7H₂O (910 mg, 2,69 mmol), AsPh₃ (47 mg, 0,154 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (918 mg, 6,16 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite a 100°C. A reação foi subitamente resfriada em uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila, lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica fornecendo (**10**: $R_8 = C_4H_2N_2Cl$, $R_2 = COCF_3$; 0,64 g, 63 %). Dados: (m/z) = 487 (M + H)⁺.

A uma solução agitada de **10** ($R_8 = C_4H_2N_2$, Cl, $R_2 = COCF_3$; 614 mg, 1,26 mmol) em YHF (50 ml) e amônia (22 ml), foi adicionado zinco (2,17 g, 33,2 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 5 horas, sob refluxo. A reação foi rapidamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e filtrada em decalite. O produto foi extraído em acetato de etila, lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica fornecendo rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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%). Dados: (m/z) = 453 (M + H)⁺.

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

A uma solução agitada de **10**, ($R_8 = C_6H_{12}BO_2$, $R_2 = COCF_3$; 50 mg, 0,10 mmol) em uma mistura de dioxano (3 ml) e H₂O (0,5 ml), foram

adicionados PdCl₂ (PPh₃)₂ (6 mg, 8, 55 μmol), K₃PO₄ · 7H₂O (40 mg, 0,12 mmol), AsPh₃ (6 mg, 19, 6 μmol) e 2-bromopiridina (26,3 μl, 0, 28 mmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite a 100°C. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila, lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica seguido por HPLC preparativo, de modo a fornecer rel-2,2,2-trifluoro-N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-2-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2-il] acetamida (10: R₈ = C₅H₄N, R₂ = COCF₃; 8 mg, 18%). Dados: m/z = 452 (M + H)⁺.

Exemplo 42: rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-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: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COC₃H₃N₂S).

Este composto foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 10 (R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCF₃) para fornecer rel-N [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-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: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COC₃H₃N₂S; 20 mg, 62%). Dados: m/z = 483 (M + H)⁺.

Exemplo 43: rel-2,2-cloro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (10: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCHCl₂).

Este composto foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de 10 (R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCF₃) para fornecer rel-2,2-cloro-N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il) dibenzo [c, f]pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (10: R₈ = C₄H₃N₂, R₂ = COCHCl₂; 17 mg, 53 %). Dados: m/z = 483 (M + H)⁺.

Exemplo 44: rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-

(pirimidin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]metanossulfonamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COSO_2CH_3$).

Este composto foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para fornecer rel-N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il) dibenzo [c, f]pirido [1,2-a] azepin-2-il] metanossulfonamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COSO_2CH_3$; 22 mg, 72 %). Dados: $m/z = 435 (M + H)^+$.

Exemplo 45: rel- 2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il) dibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCClF_2$).

Este composto foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para fornecer rel-2-cloro-2,2-difluoro- N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il) dibenzo [c, f]pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCClF_2$; 29 mg, 70 %). Dados: $m/z = 469 (M + H)^+$.

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

Este composto foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 6, a partir de **10** ($R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCF_3$) para fornecer rel-5-amino- N- [(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4-il) dibenzo [c, f]pirido [1,2-a] azepin-2-il] -1,2,5-oxadiazol-4-carboxamida (**10**: $R_8 = C_4H_3N_2$, $R_2 = COCH_2N_3O$; 22 mg, 68 %). Dados: $m/z = 468 (M + H)^+$.

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

A uma solução agitada de **9** ($R_4 = CH_3$; 34 mg, 0, 12 mmol) (Preparada de um modo análogo ao acima descrito no Exemplo 1), em MeOH

(5 ml), foram adicionados trietilamina (81 μ l, 0,58 mmol) e trifluoroacetato de etila (69 μ l, 0,58 mmol) e a mistura da reação foi aquecida a 50°C e mantida durante 5 horas. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida e então purificada através de cromatografia de coluna em sílica, de modo a fornecer rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 4S, 10R, 14bR) -1,2,3,4,10,14b-hexaidro- 4,10- dimetildibenzo [c, f- pirido[1,2-a] azepin-2-il]acetamida (10; R₂ = COCF₃, R₄ = CH₃), (24 mg, 53%). Dados: (m/z) =] 389 (M + H)⁺.

Exemplo 48: rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-N'-metil-N'-metoxiuréia (10, R₈ = CN, R₂ = COM (CH₃) O (CH₃)).

A uma solução agitada de 9 (R₈ = CN; 75 mg, 0,248 mmol) em acetato de etila (4 ml), uma quantidade catalítica de carvão ativado e de cloroformiato de triclorometila (35 ml, 0,298 mmol) foi adicionada. A mistura da reação foi aquecida à temperatura de refluxo. Após 5 horas, a mistura da reação foi filtrada em decalite e concentrada, sob pressão reduzida, para fornecer 9 (R₈ = CN, R₂ = CNO)

A uma solução agitada de isocianato 9 (R₈ = CN, R₂ = CNO) em acetato de etila (10 ml), Et₃N (173 ml, 1,25 mmol) e N,O-dimetilidroxilamina. HCl (121 mg, 1,25 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada durante a noite a 50°C. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila. As substâncias orgânicas foram lavadas com H₂O, uma solução de NaCl saturada em H₂O, secada Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica, seguido por HPLC preparativo. A secagem por congelamento a partir de acetonitrila/ H₂O forneceu rel- N- [(2R, 10R, 14 br)-8-ciano-1,2,3,4, 10, 14b-hexaidro-10-metildibenzo[c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-N'- metil-N'-metoxiuréia (10, R₈ = CN, R₂ = COM (CH₃) O (CH₃); 30 mg, 31%). Dados: (M/z) = 391 (M + H)⁺.

Exemplo 49: rel- N-[(2R, 10R, 14bR)-8- ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10- metil-dibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]-2-hidroxiacetamida (**10**: R₈ = CN, R₂ = COCH₂OH)

Uma solução agitada de **9** (R₈= CN; 25 mg, 0,0825 mmol) e trietilamina (14 ml, 0,099 mmol) em DCM (2 ml) foi resfriada a 0°C. Cloreto de acetoxiacetaldeído (11 ml, 0,099 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada, em temperatura ambiente, durante 2 horas. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e o produto foi extraído em DCM. As substâncias orgânicas foram secadas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica para fornecer **10** (R₈= CN, R₂ = COCH₂OC(O)CH₃; 30 mg, 90%). Dados: (m/z) = 404 (M + H)⁺.

A uma solução agitada de **10** (R₈ = CN, R₂ = COCH₂OC(O)CH₃; 30 mg, 0,075 mmol) em MeOH (3 ml), foi adicionado KOH (42 mg, 0,75 mmol) em H₂O (1,5 ml) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada, em temperatura ambiente, durante 15 minutos. A mistura da reação foi despejada em H₂O e o produto foi extraído em acetato de etila. As substâncias orgânicas foram lavadas com H₂O e salmoura, secadas (Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica, seguida por HPLC preparativo. A secagem por congelamento a partir de acetonitrila / H₂O fornece rel-N-[(2R, 10R, 14bR)-8- ciano- 1,2,3,4,10, 14b-hexaidro -10- metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]2-hidroxiacetamida (**10**, R₈ = CN, R₂ = COCH₂OH; 7,5 mg, 28%). Dados: (m/z = 362 (M + H)⁺

Exemplo 50: rel-(2R, 10R, 14bR)-2-[N,N- dimetilaminocarbonil) amino]-1,2,3,4, 10,14b-hexaidro- 10 metil-N-fenildibenzo[c,f] pirido [1,2-a] azepin-8-carboxamida (**10**: R₈ = CONH (C₆H₅), R₂ = CON(CH₃)₂).

Este composto foi preparado, de um modo análogo ao descrito no Exemplo 3, a partir de **10** (R₈ = CONH (C₆H₅), R₂ = com (CH₃)₂), para

fornecer rel- (2R, 10R, 14bR)-2- [(N,N-dimetilaminocarbonil) amino] - 1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil- N-fenildibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepina-8-carboxamida (10: $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{COM}(\text{CH}_3)_2$; 7, 4 mg, 30%).
Dados: (m/z) = 469 (M + H)⁺.

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

A uma solução agitada de **10** ($R_8 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 200 mg, 0, 48 mmol) em DCM (4 ml) e DMF (uma gota), foi adicionado cloreto de oxalila (65 ml, 0,72 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente e então concentrada sob pressão reduzida. O cloreto ácido bruto foi dissolvido em DCM (1 ml) e adicionado a uma solução de amino etanol (60 ml, 0, 96 mmol) e Et₃N (130 ml, 0,96 mmol) em DCM (3 ml). A mistura da reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente,
15 e então subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃ saturada em H₂O e o produto foi extraído em acetato de e tila. As substâncias orgânicas foram lavadas com uma solução de NaCl saturada em H₂O, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica para fornecer (10: $R_8 = \text{C}(\text{O})$
20 NHCH₂CH₂OH, $R_2 = \text{COCF}_3$; 152 mg, 69%).

A uma solução agitada de **10** ($R_8 = \text{C}(\text{O}) \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{COCF}_3$; 150 mg, 0, 325 mmol) em DCN (5 ml), foi adicionado SOCl₂ (90ml, 0, 65 mmol). A mistura da reação foi agitada, durante a noite, em temperatura ambiente. A reação foi subitamente resfriada com uma solução de NaHCO₃
25 saturada em H₂O e o produto foi extraído em DCM. As substâncias orgânicas foram lavadas com uma solução de NaCl saturada em H₂O, secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica para fornecer rel-2,2,2- trifluoro-N- [(2R, 10R, 14bR)-8-[4,5-diidrooxazol-2-il]-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-

metildibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (**10**: $R_8 = C_3H_4NO$, $R_2 = COCF_3$; 60 mg, 42%). Dados: $(m/z) = 444 (M + H)^+$.

Exemplo 52: rel-2,2,2-trifluoro- N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,10, 14b-hexaidro-10-metil-8- nitrodibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2-il]acetamida
5 (**10**: $R_8 = NO_3$, $R_2 = COCF_3$).

Uma solução de **10** ($R_8 = H$, $R_2 = COCF_3$; 76 mg, 0, 2 mmol) em DCM (1, 5 ml) foi resfriada a 0°C e ácido nítrico fumegante (21 µl, 0,5 mmol) foi adicionado, em porções. O banho de gelo/ água foi removido e a mistura da reação tornou-se vermelha. Após 10 minutos, a reação foi
10 subitamente resfriada com NaHCO₃ aquoso, extraída com DCM, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (Heptano: Acetato de Etila = 7: 2) seguido por HPLC preparativo. A secagem por congelamento a partir de acetonitrila/ H₂O forneceu rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-1,2,3,4,
15 10,14b-hexaidro-10-metil-8-nitrodibenzo [c, f] pirido [1,2-a] azepin-2-il]acetamida) (**10**, $R_8 = NO_2$, $R_2 = COCF_3$; 6 mg, 7%. Dados: $(m/z) = 420 (M + H)^+$.

Exemplo 53: rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-formil-1,2,3,4-,10,14b-hexaidro-10-metildibenzo [c, f] pirido [1,2-a]azepin-2-il] acetamida
20 (**10**: $R_8 = CHO$, $R_2 = COCF_3$).

Cloreto de oxalila (0,594 ml, 6,8 mmol) foi adicionado, em gotas, a uma solução agitada de N,N-dimetilformamida (3,5 ml), a 0°C. A mistura da reação foi agitada durante 25 minutos a 0°C e foi formado um precipitado branco. Uma solução de **10** ($R_8 = H$, $R_2 = COCF_3$; 510 mg, 1, 36
25 mmol) em N,N- dimetilformamida (2,5 ml) foi então adicionada à mistura da reação e aquecida a 70°C. Após 1, 5 horas, a mistura da reação foi resfriada, subitamente resfriada com NaHCO₃ aquoso e o produto foi extraído em acetato de etila, secado (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica

(Heptano: Acetato de Etila = 7: 3) seguido por HPLC preparativo. A secagem por congelamento a partir de acetonitrila /H₂O forneceu rel-2,2,2- trifluoro-N-[(2R, 10R, 14bR)-8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metildibenzo [c,f] pirido [1,2-a] azepin-2-il] acetamida (10, R₈ = CHO, R₂ = COCF₃; 164 mg, 30%). Dados: (m/z) = 403 (M + H)⁺.

Exemplo 54: rel- N[(2R, 10 R, 14 bR)-1,2,3,4,10,14b- hexaidro-8- [1-(hidroxiimino) etil]-1-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).

Este composto foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 13, a partir de 10 (R₈ = COCH₃, R₂ = COC₃H₃N₂S) para fornecer rel-N- [(2R, 10R, 14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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%). Dados: (m/z = 462 (M + H)⁺.

Exemplo 55: Atividade de ligação do receptor de glicocorticóide

A afinidade dos compostos foi testada usando um Glucocorticoid Receptor Competitor Assay Kit (Pan Vera®). Os componentes do kit foram descongelados a partir de 80°C em gelo (Fluormone GSI, GR humano recombinante (GR)) ou em temperatura ambiente (tampão de varredura de GR, peptídeo estabilizante e DTT). Compostos de teste 10 mM foram diluídos manualmente para 20 μM e então diluídos serialmente em uma faixa de concentração final de 10 μM a 0,1 nM, usando o BioMek 2000 (Beckman –Coulter) em uma placa de 384 reservatórios com partes pretas (Matrix Technologies). Na ordem que se segue: fluormônio GS1 (concentração final 1 nM) é adicionado a todos os reservatórios, excluindo os reservatórios de controle de tampão, GR (concentração final de 4 nM) é adicionado a todos os reservatórios, exceto a reservatórios de controle de tampão e mínimos, cortisol (concentração final 10 μM) é adicionado apenas aos reservatórios de controle do fluormônio GS1,

tampão é adicionado a todos os reservatórios em um volume final de 40 μ l. A placa é coberta e incubada, em temperatura ambiente, com agitação durante 90 minutos. As leituras foram tomadas usando o Analyst (LJL) no modo de leitura por polarização de fluorescência. A razão MilliP é calculada a partir das leituras cps obtidas em um modo paralelo e perpendicular. O efeito percentual do ligante ligado é calculado em cada concentração e as curvas dose-resposta plotadas, permitindo com que a EC_{50} seja calculada. Isto é comparado ao padrão conhecido (11 β , 17 β)-11 (1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidróxi-17 (1-propinil) estra-4,9-dien-3-ona (CAS N^o 189035-07-2), $EC_{50} = 10^8$ M). Todos os compostos exemplificados possuem atividades de ligação $< 2 \times 10^{-8}$ M.

Exemplo 56: Respostas Funcionais *in vitro*

De modo a quantificar a capacidade dos compostos para inibir a expressão do gene inflamatório *in vitro*, as respostas dos compostos foram avaliadas na linhagem celular humana U₂OS, que foi transfectada, de modo estável com GR DNA recombinante. As células U₂OS foram estimuladas com TNF α e TNF γ , o que conduz à secreção de MCP-1 no sobrenadante. A secreção de MCP-1 foi quantificada indiretamente através do uso de dois anticorpos MCP-1 anti-humanos, um rotulado com o doador fluorescente Európio, o segundo rotulado com o aceitador fluorescente Aloficocianina (APC). A secreção de MCP-1 no sobrenadante é quantificada pela medição da emissão do comprimento de onda de APC (665 nm) quanto Európio é excitado em 340 nm. A capacidade dos compostos (prednisolona ou compostos de acordo coma fórmula I) para inibir a expressão de MCP-1 foi quantificada e os valores de EC_{50} foram calculados. Todos os compostos exemplificados foram testados neste ensaio e demonstraram propriedades antiinflamatórias potentes *in vitro* $< 2 \times 10^{-8}$ M.

Exemplo 57: Atividade antiinflamatória *in vivo*

A potência dos compostos para inibir a inflamação pode ser

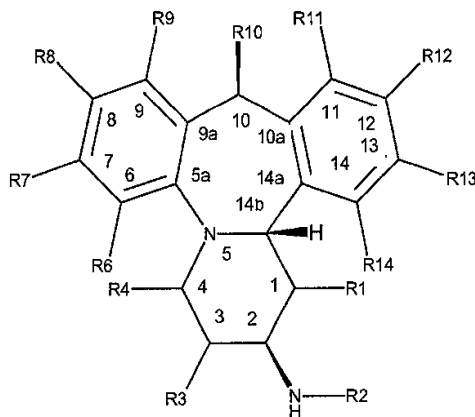
quantificada em um modelo, no qual os camundongos são tratados com lipossacarídeo (LPS). Os efeitos antiinflamatórios pode ser quantificados como a inibição de TNF α induzida por LPS (S. R. Hyde & R. E. McCallum, *Infection & Immunity*, 60; 976- 982 (1991)). Os camundongos são tratados i.p. com 0,5 mg/ kg de LPS. Os compostos de acordo com a fórmula I são dosados, de modo sistemático, através da administração oral em 1 hora antes da indução com LPS. 1 ½ horas após a indução com LPS, o soro é coletado e os camundongos são sacrificados. Os níveis de TNF α no soro são quantificados usando um kit Elisa comercialmente disponível, de acordo com as descrições do fornecedor. Uma seleção (exemplos 3, 5, 12, 16, 19, 20, 16, 38, 39, 42 ou 54) dos compostos exemplificados foi testada neste modelo. Todos os compostos testados apresentam baixa atividade antiinflamatória no modelo com ED50 < 10 mg/ kg).

Exemplo 58: Atividade antiartrítica *in vivo*

15 A capacidade dos compostos para inibir a artrite pode ser testada em um modelo de Artrite induzida por Colágeno Tipo II em camundongos (D. E. Trentham et al., *J. Exp. Med.* págs. 857 – 868 (1977)). Neste modelo, camundongos DbA/1 machos são imunizados e é efetuado em reforço (após 3 semanas) com Colágeno. A artrite é avaliada através da inchação das patas. Os camundongos que desenvolveram artrite foram tratados, por via oral, durante 3 semanas, ou com prednisolona ou com os compostos de acordo com a fórmula I (vide modelo terapêutico). No modelo, o desenvolvimento adicional da artrite é avaliado como a inchação da pata, 3 vezes por semana. Após 3 semanas, os camundongos são sacrificados. A 20 potência dos compostos para inibir a artrite é quantificada pela capacidade de inibir a inchação da pata. Uma seleção (Exemplos 5, 12, 19, 20, 39, 54) dos compostos exemplificados foi testada neste modelo. Todos os compostos testados apresentam atividade antiartrítica no modelo com um 25 ED50 < 10 mg/kg.

REIVINDICAÇÕES

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



Fórmula I

5 em que os grupos R têm os significados seguintes:

-R₁ é - H ou - (1-4C)alquila;

-R₂ é - C(O) R₁₅ ou - SO₂R₁₅;

-R₃ é - H, - (1-4C) alquila ou -OR₁₆;

-R₄ é - H, - (1-4C)alquila ou -OR₁₆;

10 -R₆ é - H ou - C(R₁₆)NOR₁₆;

-R₇ é - H, - halogênio, - ciano;

- (1-6C) alquila, - (2-6C)alquenila ou - (2-6C)alquinila, todos
opcionalmente substituídos com amino, - hidroxila ou - halogênio;

-R₈ é - H, - ciano, - halogênio, - nitro;

15 - (1-6C) alquila, - (2-6C)alquenila, - (2-6C)alquinila ou - O(1-
6C)alquila, todos opcionalmente substituídos com -amino, - hidroxila ou -
halogênio;

20 - (hetero)arila, opcionalmente substituído com -ciano, -
halogênio, - (1-4C)alquila, - (1 - 4C)alcóxi, - (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila ou -
(hetero)arila;

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

-R₉ é - H, - halogênio, - ciano, ou - (1-4C)alquila,

- opionalmente substituído com - halogênio;
- R₁₀ é - H ou - (1-4C)alquila;
 - R₁₁ é - H;
 - R₁₂ é - H, - ciano ou - (1-4C)alquila;
 - 5 - R₁₃ é - H, - (1-4C)alquila, - halogênio ou - formil;
 - R₁₄ é - H, - halogênio, - ciano, - (1-4C)alquila ou - (hetero)arila;
 - R₁₅ é - H;
 - (1-6C)alquila, - (2-6C)alquenila, - (2-6C)alquinila, -O(2-6C)alquila, -O(2-6C)alquenila ou -O(2-6C)alquinila, todos opionalmente substituídos com um ou mais - OH, - halogênio, - ciano ou - (hetero)arila;
 - (hetero)arila, opionalmente substituído com - (1-4C)alquila, - halogênio ou -NH₂;
 - NH₂, (di)(1-4C)alquilamino, - (1-4C)alquiltio(1-4C)alquila, - (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila ou -NR₁₆OR₁₆;
 - 15 - R₁₆ é - H, - (1-6C)alquila, - (2-6C)alquenila ou - (2-6C)alquinila;
 - R₁₇ é - H;
 - (1-6C)alquila, opionalmente substituído com - halogênio, - (1-4C)alcóxi, ou - (hetero)arila, opionalmente substituído com - halogênio, - (1-4C)alquila ou - (1-4C)alcóxi;
 - 20 - (3-6C)cicloalquila ou - (hetero)arila, opionalmente substituído com - halogênio, - (1-4C)alquila ou - (1-4C)alcóxi;
 - R₁₈ é - H, - NH₂ ou - (1-4C)alquila, opionalmente substituído com - OH, - halogênio, - ciano ou - S(1-4C)alquila;
 - 25 - R₁₉ é - H ou - (1-6C)alquila, opionalmente substituído com - OH ou - halogênio; e
 - R₂₀ é - H;
 - (1-6C)alquila ou - (2-6C)alquenila, ambos opionalmente

substituídos por - halogênio, -O(1-6C)alquila, - (hetero)arila, opcionalmente substituído com - (1-4C)alquila ou halogênio;

- (3-6C)cicloalquila, - (1-6C)alcóxi, - (1-6C)alquenilóxi; ou
-(hetero)arila, opcionalmente substituído com - (1-4C)alquila);

5 - NH₂, -NH(1-6C)alquila ou - NH(hetero)arila);
- R₂₁ é - H ou - (1-6C)alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que - R₃, - R₆, - R₇, - R₉, -R₁₂, -R₁₃, -R₁₄, são - H e -R₄ e -R₁₆ são - H ou - (1-4C)alquila.

10 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que -R₁ é - H;

- R₈ é - H, - ciano ou - halogênio;
- (hetero)arila, opcionalmente substituído com - (1-4C)alquila;
- C(R₁₆)NO R₁₆, - C(O)N(R₁₇)₂, - C(O) R₁₈ ou - C(O)O R₁₉;

15 - R₁₀ é - (1-4C)alquila;
-R₁₅ é - (1-6C)alquila, opcionalmente substituído com um ou mais - halogênio ou - (hetero)arila;

-(hetero)arila, opcionalmente substituído com - (1-4C)alquila ou - NH₂; ou

20 -(di)(1-4C)alquilamino;

-R₁₇ é - (hetero)arila, opcionalmente substituído com - (1-4C)alcóxi;

-R₁₈ é - (1-4C)alquila e
-R₁₉ é - (1-6C)alquila.

25 4. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo de

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

rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-

- metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida;
 re1-2,2-dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-
 hexaidro-10- metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
 re1-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-
 5 hexaidro-10- metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5
 carboxamida;
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 10 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2-difluoroacetamida;
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanossulfonamida;
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanossulfonamida;
 15 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-dimetilaminossulfonamida;
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4
 carboxamida;
 20 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida;
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5
 carboxamida;
 25 re1-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-
 hexaidro-8-[1 - (hidroxiimino)etil]-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-
 il]acetamida;
 re1-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-
 hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-

- il]acetamida;
- re1-2,2-dicloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8 - (piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- re1-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- 5 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]isoxazol-5-carboxamida;
- 10 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4 - il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5 - carboxamida;
- 15 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4 - il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanossulfonamida;
- 20 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4 - il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]etanossulfonamida;
- rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N,N-
- 25 dimetilaminossulfonamida;
- re1-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8 - (piridin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- re1-4-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-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-hexaidro
-10-metil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-acetamida;

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

rel-2,2,2-trifluoro- N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro -
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-hexaidro -10-metil -2-
10 (2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo [c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de
metil;

rel-(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil -2-
(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo [c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de
etil;

rel-(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil -2-
15 (2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo [c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxilato de
propila;

rel-(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil-N-fenil-
2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-

20 carboxamida;

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

rel-(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro-N-(2-
25 metoxipirimidin-5-il)-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo
[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-carboxamida;

rel-(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro-N- (2-
metoxifenil)-10-metil- 2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo [c,f]pirido[1,2-
a]azepina-8-carboxamida;

- re1-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil-8-(2 - metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin -2-il]acetamida;
- 5 re1-2-cloro-2,2-difluoro- N-[(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil-8-(2 - metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin -2-il]acetamida;
- rel- N-[(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil-8-(2 - metiltetrazol-5-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin -2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5 - carboxamida ;
- 10 rel-2,2,2-trifluoro- N-[(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil-8- (pirimidin-4-il)dibenzo [c,f]pirido[1,2-a]azepin -2-il]acetamida;
- re1-2,2,2- trifluoro- N-[(2R,10R,14bR)- 1,2,3,4,10,14b-hexaidro -10-metil-8-(piridin-2-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- 15 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4 - il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5 - carboxamida;
- re1-2,2-cloro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8 - (pirimidin-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-hexaidro-10-metil-8-(pirimidin-4 - il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]metanossulfonamida;
- re1-2-cloro-2,2-difluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10- metil-8-(pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
- 25 rel-5-amino-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-metil-8 - (pirimidin-4-il)dibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-4 - carboxamida;
- re1-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,4S,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-

- hexaidro-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-hexaidro-10-
 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-N'-metil-N'-metoxiuréia;
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-10-
 5 metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-2-hidroxiacetamida;
 rel-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-dimetilaminocarbonil)amino]-
 1,2,3,4,10,14b hexaidro-10-metil-N-fenildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepina-8-
 carboxamida;
 hexaidro-10-metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-
 10 il]acetamida de rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-diidrooxazol-2-
 il]-1,2,3,4,10,14b;
 rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-
 hexaidro-10-metil-8 - nitrodibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida;
 rel-2,2,2-trifluoro-N-[(2R,10R,14bR)-8-formil-1,2,3,4,10,14b-
 15 hexaidro-10- metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]acetamida; ou
 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-hexaidro-8-[1-
 (hidroxiimino)etil]-10- metildibenzo[c,f]pirido[1,2-a]azepin-2-il]-4-metil-
 1,2,3-tiadiazol-5 - carboxamida.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
 20 compreende um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das
 reivindicações 1 a 4 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um
 ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

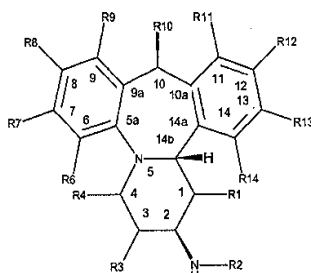
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

25 7. Uso de um composto de fórmula I como definido em
 qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal farmacêuticamente aceitável
 do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um
 medicamento para reumatologia, hematologia, pulmologia, dermatologia,
 gastro-enterologia, endocrinologia, neurologia ou nefrologia.

RESUMO

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

Esta invenção se refere a novos derivados de aminoácido da fórmula geral I:



Fórmula I

em que os grupos R têm os significados seguintes: R_1 é - H ou - (1-4C)alquila; R_2 é - C(O) R_{15} ou - SO_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(R_{16}) NOR_{16} ; R_6 é - H, - halogênio, - ciano; -(1-6C) alquila, - (2-6C)alquenila ou - (2-6C)alquinila, todos opcionalmente substituídos com amino, - hidroxila ou - halogênio; R_7 é - H, - H, - ciano, - halogênio, - nitro; -(1-6C) alquila, - (2-6C)alquenila, - (2-6C)alquinila ou - O(1-6C)alquila, todos opcionalmente substituídos com amino, - hidroxila ou - halogênio; -(hetero)arila, opcionalmente substituído com -ciano, -halogênio, - (1-4C)alquila, - (1 - 4C)alcóxi, - (1-4C)alcóxi(1-4C)alquila ou - (hetero)arila; -C(R_{16}) NOR_{16} , - C(O) $N(R_{17})_2$, - C(O) R_{18} , - C(O) OR_{19} , - $NHC(O)R_{20}$, ou - $NHS(O)_2R_{21}$; - R_9 é - H, - halogênio, - ciano, ou - (1-4C)alquila, opcionalmente substituído 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 - formil; - R_{14} é - H, - halogênio, - ciano, - (1-4C)alquila ou - (hetero)arila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Os compostos desta invenção são altamente específicos para o receptor de glicocorticóide e pode ser usado para tratar doenças inflamatórias.