



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 227**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/551** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708243 .8**  
96 Fecha de presentación : **14.02.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1853601**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

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

30 Prioridad: **14.02.2005 EP 05101086**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.06.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.06.2009**

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

72 Inventor/es: **Plate, Ralf;**  
**Zaman, Guido Jenny Rudolf;**  
**Hermkens, Pedro Harold Han;**  
**Jans, Christiaan Gerardus Johannes Maria;**  
**Buijsman, Rogier Christian;**  
**De Man, Adrianus, Petrus, Antonius;**  
**Conti, Paolo Giovanni Martino;**  
**Lusher, Scott James y**  
**Dokter, Willem Hendrik Abraham**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 321 227 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos no esteroides que modulan la actividad del receptor glucocorticoide.

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

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

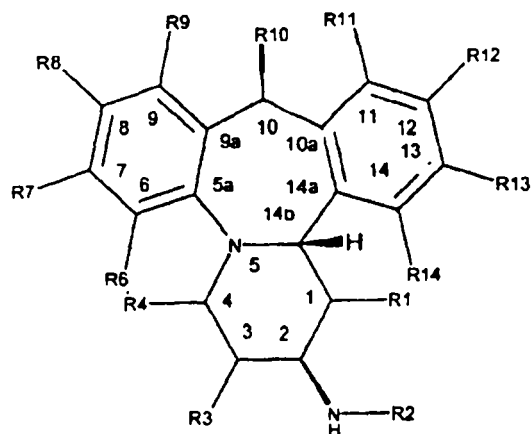
15 Los moduladores de receptor de glucocorticoide esteroides actuales (glucocorticoides) como prednisolona a.o. son agentes anti-inflamatorios muy eficaces que se están utilizando en la actualidad para tratar más de 100 indicaciones en los campos de reumatología, hematología, pulmonología, dermatología, gastroenterología, endocrinología, neurología y nefrología. Entre las indicaciones tratadas se incluyen artritis reumatoide (RA), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), lupus, alergias, asma, psoriasis y muchas otras indicaciones (J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45: 317-349; 2000). Se cree que los efectos anti-inflamatorios de estos compuestos están mediados por la inhibición de la expresión de mediadores pro-inflamatorios como las moléculas de adhesión, citoquinas, quimioquinas y enzimas a través de un mecanismo que implica la interacción de GR unido a ligando con factores de transcripción. Este mecanismo se denomina trans-represión (M. Karin, *Cell* 93; 487-490; 1998).

25 El uso de los actuales glucocorticoides esteroides está asociado a efectos metabólicos y otros efectos secundarios (v.g., diabetes, hipertensión, osteoporosis, desgaste muscular, a.o.). Se cree que parte de estos efectos secundarios están mediados por la interacción directa del GR unido a ligando con elementos sensibles a glucocorticoide (GREs) en el ADN de los genes diana y la subsiguiente inducción de la expresión genética (J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45: 317-349; 2000; M. Karin, *Cell* 93; 487-490; 1998). Otra parte de estos efectos secundarios podría deberse a la trans-reactividad con otros receptores esteroides como mineralcorticoides (MR) o el receptor de progesterona (PR).

35 Los glucocorticoides no esteroides no tienen similitud estructural molecular con los esteroides y por lo tanto sería de esperar también diferencias en las propiedades físico-químicas, los parámetros fármaco-cinéticos (PK), la distribución en el tejido (v.g., el SNC frente al periférico) y, lo que es más importante, es posible que los glucocorticoides no esteroides no presenten trans-reactividad, o menos trans-reactividad, con otros receptores esteroides o podrían no presentar efectos metabólicos u otros efectos secundarios, o menos de ellos.

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

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



Formula I

65

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

## ES 2 321 227 T3

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

- R<sub>1</sub> es -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 - R<sub>2</sub> es -C(O)R<sub>15</sub> o -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>;

- R<sub>3</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -OR<sub>16</sub>;

10 - R<sub>4</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -OR<sub>16</sub>;

- R<sub>6</sub> es -H o -C(H)NOR<sub>16</sub>;

15 - R<sub>7</sub> es -H, halógeno, -ciano; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> todos ellos sustituidos opcionalmente con OH, halógeno, ONH<sub>2</sub>, -C(H)NOR<sub>16</sub>, -OR<sub>16</sub>, -C(O)R<sub>16</sub> o -C(O)OR<sub>16</sub>;

- R<sub>8</sub> es -H, ciano, -halógeno, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, O-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, todos ellos sustituidos opcionalmente con -amino, -hidroxilo o halógeno; -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con -ciano, -halógeno; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20 - C(H)NOR<sub>16</sub>, -C(O)NHR<sub>17</sub>, -C(O)R<sub>18</sub>, -C(O)OR<sub>19</sub>, -NHC(O)R<sub>20</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>21</sub> o -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)NOR<sub>21</sub>;

R<sub>9</sub> es -H, halógeno, ciano o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sustituido opcionalmente con halógeno;

R<sub>10</sub> es -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

25 R<sub>11</sub> es;

R<sub>12</sub> es -H, ciano o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30 R<sub>13</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o formilo;

R<sub>14</sub> es -H, halógeno, -ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)R<sub>21</sub> o (hetero)arilo;

35 R<sub>15</sub> es -H; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -O-alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -O-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o -O-alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o más -OH, -halógeno, -ciano o -(hetero)arilo;

-(hetero)arilo sustituido opcionalmente con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, nitro o amino o -NH<sub>2</sub>; -di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxiamina, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40 - R<sub>16</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>17</sub> es -H; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente con halógeno; alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

45 R<sub>18</sub> es -H, -NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>21</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sustituido opcionalmente con -OH, -halógeno, ciano, o -S(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>19</sub> es -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente con -OH o halógeno;

50 R<sub>20</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, sustituidos ambos opcionalmente con halógeno, -O(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o halógeno; cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -NH(hetero)arilo y

55 R<sub>21</sub> es -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

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

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

## ES 2 321 227 T3

El término cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

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

5 El término alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, significa un grupo alquenilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 6 átomos de carbono como etenilo, 2-butenilo, pentenilo y hexenilo. Se prefiere alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

El término alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> significa un grupo alquenilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, como etenilo y 2-butenilo.

10 El término alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, significa un grupo alquinilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Se prefiere alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

15 El término alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, se refiere a un grupo alquinilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 4 átomos de carbono como etinilo y propinilo.

El término -O(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), significa un alquiloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, teniendo el alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> el significado que se ha definido anteriormente.

20 El término -O(alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), significa un alqueniloxi de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, teniendo el alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> el significado que se ha definido anteriormente.

El término -O(alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), significa un alquiniloxi de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, teniendo el alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> el significado que se ha definido anteriormente.

25 El término alquiloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, significa un grupo alquiloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, teniendo la fracción alquilo el mismo significado que el que se ha definido anteriormente. Son preferibles los grupos alquiloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

30 El término alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)significa un alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, unido al grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, teniendo ambos grupos los significados que se han definido anteriormente.

El término -(di)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino significa una fracción amino, con al menos, opcionalmente dos hidrógenos sustituidos con un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como se han definido anteriormente.

35 El término -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) significa un grupo alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, teniendo el grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> el significado que se ha definido anteriormente.

40 El término alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) significa un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio unido a un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, teniendo ambos el mismo significado que se ha definido anteriormente.

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

45 El término -(hetero)arilo significa un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, o y S, en un anillo de 5 eslabones y N en un anillo de 6 eslabones, como por ejemplo piridilo, pirimidilo, tetrazolilo o tiadiazolilo.

El término (hetero)arilo significa arillo o heteroarilo tal como se han definido antes.

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

60 Los compuestos de la presente invención poseen al menos dos átomos de carbono quirales y pueden obtenerse por lo tanto como enantiómeros puros, o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son conocidos en la especialidad, v.g., cristalización de sales, que se obtienen a partir de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o cromatografía utilizando columnas quirales. Para la separación de diastereómeros, se pueden utilizar columnas de fase inversa o fase lineal.

La invención se refiere también compuestos según la fórmula I en los que R<sub>7</sub> es -H, halógeno o-OR<sub>16</sub>.

## ES 2 321 227 T3

La invención se refiere también a compuestos según la fórmula I en la que  $R_2$  es  $-C(O)R_{15}$ .

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que  $R_7$  es H.

5 La invención se refiere además a compuestos en los que  $R_{10}$  en la fórmula I es metilo.

La invención se refiere también a compuestos en los que  $R_4$  en la fórmula I es -H, alquilo de  $C_1-C_4$ .

10 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que  $R_{16}$  es -H, alquilo de  $C_1-C_6$ .

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos en los que  $R_{14}$  es alquilo de  $C_1-C_4$ .

15 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos en los que  $R_{15}$  es alquilo de  $C_1-C_4$ , sustituido opcionalmente por halógeno, ciano, nitro o amino.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos en los que  $R_{15}$  es alquilo de  $C_1-C_4$ , sustituido opcionalmente por halógeno.

20 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en los que  $R_{15}$  es trifluorometilo o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de  $C_1-C_4$ .

25 La invención se refiere también a compuestos de fórmula I en los que  $R_{15}$  es (hetero)arilo sustituido opcionalmente por alquilo de  $C_1-C_4$ .

En otro aspecto más,  $R_{21}$  en los compuestos según la fórmula I es alquilo de  $C_1-C_4$ .

30 La invención se refiere asimismo a compuestos según la fórmula I en los que  $-R_8$  es -H, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)R_{18}$ ,  $-NHC(O)R_{20}$  o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con -ciano, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , alcoxi ( $C_1-C_4$ )alquilo( $C_1-C_4$ ) o (hetero)arilo.

35 La invención se refiere también a compuestos según la fórmula I en la que  $-R_8$  es -H, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)R_{18}$ ,  $-NHC(O)R_{20}$  o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con -ciano, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , alcoxi ( $C_1-C_4$ )alquilo( $C_1-C_4$ ).

La invención se refiere asimismo a compuestos en los que  $R_8$  es H, ciano, piridilo o nitro.

40 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos en los que  $R_8$  es ciano, piridilo o nitro. La invención se refiere también a compuestos en los que  $R_8$  es ciano.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son H.

45 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos en los que todas las definiciones específicas de los grupos  $R_1$  a  $R_2$ , tal como se han definido, se combinan en el compuesto de fórmula I.

50 La invención se refiere también a compuestos según la fórmula I que son altamente específicos para el receptor de glucocorticoide. Específicamente, se pueden determinar analizando el compuesto, tal como se describirá más adelante para el receptor de glucocorticoide con otros receptores muy conocidos, como receptor de progesterona, receptor de andrógeno, receptor mineralcorticoide o receptor de estrógeno.

### *Síntesis*

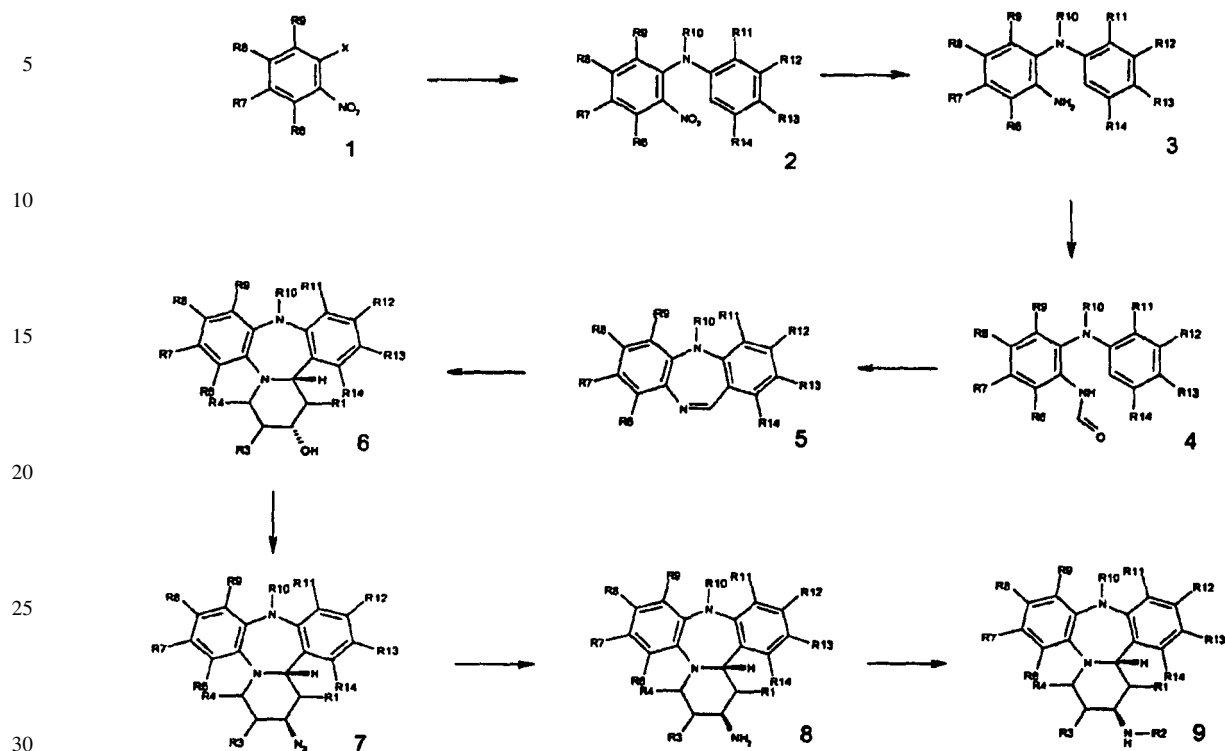
55 En el esquema 1 se describe la secuencia de las etapas para sintetizar los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar acoplando primero 2-halonitroarilos de estructura general 1, en la que X tiene el significado que se ha definido antes para halógenos, con derivados de (N-alquil)anilina.

60 Esta reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura elevada en presencia de carbonato potásico con o sin el uso de un disolvente orgánico. Los 2-halonitroarilos de fórmula 1 están disponibles en el comercio o pueden ser accesibles fácilmente a través de rutas de síntesis bien documentadas en la bibliografía. La reacción está descrita en la bibliografía por G.W. Rewcastle y cols., J. Med. Chem., 30, 1987, 843. Alternativamente, se pueden llevar a cabo estas reacciones en presencia de carbonato de cesio, acetato de paladio y BINAP para llevar a cabo un producto análogo.

65

Esquema 1



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

Esta reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente en presencia de cloruro de estaño (II) con un disolvente orgánico, y después se trata con hidróxido.

Los compuestos de estructura general 3 se pueden N-formilar a continuación para dar lugar a compuestos de estructura general 4.

Esta reacción se lleva a cabo típicamente en ácido fórmico a reflujo, sin el uso de ningún disolvente orgánico.

A continuación, se pueden cerrar en anillo C los compuestos de estructura general 4 para dar lugar a compuestos tricíclicos de estructura general 5.

Esta reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente en presencia de pentacloruro de fósforo, con el uso de un disolvente orgánico. Alternativamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de ácido polifosfórico y óxido de tricloruro de fósforo (V), sin el uso de ningún disolvente orgánico, para dar el producto deseado.

A continuación, se puede hacer reaccionar los compuestos de estructura general 5 en una reacción de tipo hetero-Diels-Alder para formar un anillo de piperina y dar lugar a los compuestos tetracíclicos. Después, se pueden reducir estos compuestos in situ para dar alcoholes tetracíclicos de estructura general 6, que se obtienen principalmente en configuración trans-.

La reacción de Diels-Alder se lleva a cabo típicamente a una temperatura reducida, en presencia de trimetil[(1-metilen-2-propenil)oxi]silano, trimetil[(1-metilen-2-butenil)oxi]silano, o [(3-metoxi-1-metilen-2-propenil)oxi]trimetilsilano (dieno de Danishefsky) y trifluorometanosulfonato de iterbio, con el uso de un disolvente orgánico. A continuación, se pueden reducir los productos en bruto a temperatura ambiente en presencia de borohidruro sódico, con el uso de un disolvente orgánico.

A continuación, se pueden hacer reaccionar compuestos de estructura general 6 en condiciones de Mitsunobu para dar lugar a compuestos azida de estructura general 7.

Esta reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente en presencia de trifenilfosfina, diisopropilazodicarboxilato y difenilfosforil azida, con el uso de un disolvente orgánico.

## ES 2 321 227 T3

A continuación, se pueden reducir los compuestos de estructura general 7 para dar los compuestos de amina libre de estructura general 8. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente en presencia de trifenílfosfina y agua, con el uso de un disolvente orgánico. A continuación, se pueden acoplar estos compuestos a través de procedimientos generales con derivados de ácido carboxílico (ácidos, cloruros de ácido o ésteres) para dar lugar a productos de amida 9.

Los compuestos 6, 8 y 9 son compuestos intermedios clave para la formación de los demás compuestos descritos. La funcionalidad de estos productos intermedios clave puede conseguirse seleccionando los materiales de partida apropiados, o por halogenación, nitración, formilación, etc. y modificarse posteriormente a través de los métodos aquí descritos (v.g., Buchwald, Suzuki, Stille, sustitución aromática, etc.) para dar las entidades 9 deseadas con la estereoquímica deseada.

Los compuestos de la presente invención poseen al menos dos átomos de carbono estereogénicos y por lo tanto se pueden obtener como enantiómeros puros, como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Generalmente, se aíslan como una mezcla de enantiómeros. Los diastereoisómeros se pueden separar utilizando cromatografía de fase inversa o fase lineal. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son muy conocidos dentro de la especialidad, v.g., cromatografía utilizando columnas quirales.

### Actividad biológica

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

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

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

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

Los métodos para construir líneas celulares que expresan receptor de glucocorticoide recombinante son muy conocidas dentro de la especialidad. La expresión del receptor se obtiene por expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida a sitio, ligadura de secuencias adicionales, PCR y construcción de sistemas de expresión adecuados son todos ellos muy conocidos dentro de la especialidad actualmente. Las porciones o el ADN entero que codifica la proteína deseada se pueden construir por síntesis utilizando técnicas en fase sólida normales, preferiblemente, para que incluyan sitios de restricción para facilitar la ligadura. Los elementos de control adecuados para la transcripción y la traducción de la secuencia de codificación incluida se pueden proporcionar a las secuencias de codificación de ADN. Tal como se sabe perfectamente, actualmente, se dispone de sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de huéspedes incluyendo huéspedes procarióticos como bacterias y huéspedes eucarióticos, como levadura, células vegetales, células de insectos, células de mamífero, células aviares y similares.

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

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

*In vivo*, se puede someter a ensayo el efecto anti-inflamatorio de los compuestos en ratones a los que se trata con lipopolisacárido (LPS). Se pueden administrar los compuestos sistémicamente en el momento del tratamiento con

LPS o antes del tratamiento con LPS. Se pueden determinar cuantitativamente los efectos anti-inflamatorios como inhibición de  $TNF\alpha$  inducida por LPS en el suero de los ratones o cualquier otra citoquina o quimioquina inflamatoria (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection and Immunity*, 60, 976-982 (1992)). La potencia para inhibir la artritis podría someterse a ensayo en un modelo de artritis inducida por colágeno de tipo II en ratones (CIA) en función de su capacidad para inhibir la inflamación de la pata (D.E. Trentham y cols., *J. Exp. Med.* 146; 857-868 (1977)) u otro modelo de artritis.

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

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

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de los compuestos según la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para la preparación de un medicamento para tratar todas las indicaciones en las que es necesario modular el receptor de glucocorticoide, es decir, dentro de los campos de reumatología, hematología, pulmonología, dermatología, gastroenterología, endocrinología, neurología o nefrología, que se tratan actualmente con glucocorticoides esteroides de tipo prednisolona. Se prefiere sobre todo el campo de la reumatología, en particular, v.g., artritis reumatoide.

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

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

Los compuestos según la invención se pueden utilizar de este modo para el tratamiento de estas enfermedades, es decir, todas las enfermedades en las que el paciente necesita la modulación del receptor de glucocorticoide.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

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

### Ejemplo 1

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

Se desgasificó una solución en agitación de 2-bromonitrobenzeno (1) (301 g, 1,5 moles) y N-metilanilina (176,5 g, 1,65 moles) en tolueno (2,5 L) por introducción de burbujas de  $N_2$  durante 15 minutos. A continuación, se añadieron carbonato de cesio (537 g, 1,65 moles),  $Pd(OAc)_2$  (973 mg, 4,3 mmoles) y rac-BINAP (15,1 g, 24,3 mmoles), con agitación y se calentó la reacción a  $85^\circ C$  y se mantuvo durante 20 horas. Se apagó la reacción con  $H_2O$  y se lavó la fase orgánica con HCl 6M, a continuación  $H_2O$  y finalmente salmuera saturada, y después se secó ( $Na_2SO_4$ ). Se concentró la capa orgánica a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar (2) (341 g, 99%). Datos: (m/z) = 229 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 321 227 T3

Se añadió a una solución en agitación de (2) (100 g, 0,5 moles) en etanol (1 L) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (451 g, 2,0 moles) y se agitó al mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se dividió la solución etanólica en 4 porciones que se vertieron cada una de ellas en solución de NaOH 6M en H<sub>2</sub>O (1 L). Se agitó hasta que la solución se decoloró, después se extrajo el producto en EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se concentró la capa orgánica a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (3) (78 g, 79%). Datos: (m/z) = 199 (M+H)<sup>+</sup>.

Se calentó una solución en agitación de (3) (78 g, 0,39 moles) en ácido fórmico (500 ml) a reflujo y se mantuvo durante 20 horas. Se separó el ácido fórmico a presión reducida, y se disolvió el aceite resultante en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O, a continuación con H<sub>2</sub>O y finalmente, salmuera saturada y después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (4) (61 g, 69%). Datos: (m/z): 227 (M+H)<sup>+</sup>.

Se añadió a una solución en agitación de (4) (61 g, 270 mmoles) en DCM (500 ml) PCl<sub>5</sub> (56,3 g, 270 mmoles), en porciones. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y, a continuación, se vertió en una solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O (1 L). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción utilizando NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta que quedó básica con el papel de tornasol. Se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. Se disolvió el aceite resultante en Et<sub>2</sub>O. A continuación, se añadió una solución de HCl 6M en H<sub>2</sub>O y se agitó el sistema durante 30 minutos. Se separó la capa acuosa, se lavó la fase orgánica dos veces con solución de HCl 6M en H<sub>2</sub>O. Se combinaron las fracciones acuosas y se lavaron con Et<sub>2</sub>O y a continuación, se neutralizaron. Se extrajo el producto en EtOAc y se lavó con salmuera saturada, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (5) (30 g, 54%). Datos: (m/z) = 209 (M+H)<sup>+</sup>.

Se enfrió una solución en agitación de (5) (30 g, 144 mmoles) en tolueno (350 ml) a 0°C, a continuación, se añadieron dieno de Danishefsky (24,8 g, 144 mmoles) y Yb(OTf)<sub>3</sub> (4,47 g, 7,2 mmoles). Se dejó templar la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se apagó la reacción con HCl 0,1 M en H<sub>2</sub>O. Se añadió agua y se extrajo el producto en tolueno. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), a continuación se concentró a presión reducida para dar 10,14b-dihidro-10-metil-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-(1H)ona (47 g, en bruto). Se suspendió este compuesto en etanol (1 L), a continuación se añadió NaBH<sub>4</sub> (21,8 g, 576 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 8 horas a temperatura ambiente. Se evaporó parcialmente la fase orgánica a presión reducida y se vertió la suspensión espesa resultante en solución NH<sub>4</sub>Cl saturada en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (6) (23,4 g, 58%). Datos: (m/z) = 281 (M+H)<sup>+</sup>.

Se enfrió una solución en agitación de (6) (10,0 g, 35,7 mmoles) y trifetilfosfina (12,2 g, 46,4 mmoles) en THF seco (150 ml) a 0°C y se añadió gota a gota diisopropil azodicarboxilato (9,2 ml, 46,4 mmoles). Se añadió gota a gota difenil fosforil azida (10,0 ml, 46,4 mmoles), a continuación se retiró el enfriado. Se dejó templar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (7) (13,1 g, 100%). Datos (m/z) = 306 (M+H)<sup>+</sup>.

Se añadió a una solución en agitación de (7) (10l g, 35,7 mmoles) y trifetil fosfina (13,4 g, 51,1 mmoles) en THF (150 ml) H<sub>2</sub>O (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida para dar (8) (35 g, en bruto). Datos: (m/z) = 280 (M+H)<sup>+</sup>.

Se extrajo el material bruto de (8) en MeOH (400 ml), con agitación, a continuación se añadieron trietilamina (19,4 ml, 140 mmoles) y etiltrifluoroacetato (20,9 ml, 175 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se mantuvo durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, a continuación, se purificó por cromatografía de columna sobre sílice para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>) (5,7 g, 58% para las dos etapas). Datos: (m/z) = 376 (M+H)<sup>+</sup>.

Se añadió gota a gota con cuidado cloruro de oxalilo (436 μL, 5 mmoles) con agitación, a DMF (0,5 ml) a 0°C, a continuación, se mantuvo durante 25 minutos. Se añadió una solución de cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metilbenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>) (400 mg, 1,07 mmoles) en DMF (2 ml), gota a gota, a la suspensión resultante y se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se mantuvo durante 1,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se apagó por adición gota a gota de solución NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O. Se extrajo el producto en EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. A continuación, se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metilbenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CHO) (130 mg, 30%). Datos: (m/z) = 404 (M+H)<sup>+</sup>. [La cromatografía de columna también dio cis-2,2,2-trifluoro-N-(6-formil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> = CHO) (45 mg, 10%). Datos: (m/z) = 404 (M+H)<sup>+</sup>].

## ES 2 321 227 T3

### Ejemplo 2

*cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>)

5 Se enfrió una solución en agitación de TFAA (188 µL, 1,33 mmoles) y TBAN (406 mg, 1,33 mmoles) en DCM (5 ml) a 0°C y se agitó durante 20 minutos, a continuación, se añadió gota a gota a una solución de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>) (250 mg, 0,67 mmoles) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 0°C, a continuación, se apagó (a 0°C) con solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica y se lavó con H<sub>2</sub>O y después salmuera saturada, a  
10 continuación, se secó (filtro PE) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>) (110 mg, 45%). Datos: (m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

15 *cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN)

20 Se enfrió una solución en agitación de (6) (12,7 g, 45,4 mmoles) en acetona (175 ml) a 0°C y se añadió N-bromosuccinimida (10,4 g, 58,4 mmoles), en porciones. Se dejó templar la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. A continuación, se apagó la reacción con solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (6: R<sub>8</sub> = Br) (11,0 g, 67%). Datos (m/z) = 360 (M+H)<sup>+</sup>.

25 (7: R<sub>8</sub> = Br). Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1 (ver anterior). No se purificó el producto y, de este modo, se utilizó en la etapa siguiente en bruto. Datos: (m/z) = 385 (M+H)<sup>+</sup>.

30 (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = Br). Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1 (35% para las tres etapas). Datos: (m/z) = 455 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Se desgasificó una solución de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = Br) (2 g, 4,4 mmole) y CuCN (1 g, 11 mmoles) introduciendo burbujas de nitrógeno durante 0,5 horas. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 200°C durante 4 horas con agitación. A continuación, se apagó la reacción con solución de NH<sub>4</sub>OH en H<sub>2</sub>O y después se filtró. Se extrajo el producto en EtOAc y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN) (1,1 g, 62%). Datos: (m/z) = 401 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

*cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>7</sub>N<sub>6</sub>NO)

45 Se añadió a una solución en agitación de *cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN) (900 mg, 2,25 mmoles) en EtOH (50 ml) KOH 6N (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C y se mantuvo durante 1,5 horas utilizando un microondas (120 W). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 2 M en H<sub>2</sub>O y se separaron los disolventes por liofilizado. Se extrajo el producto bruto en MeOH (50 ml) después se añadieron trietilamina (1,5 ml,  
50 10,8 mmoles) y trifluoroacetato de etilo (1,4 ml, 11,7 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se mantuvo durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se aisló el producto por extracción con ácido-base y se lavó la capa orgánica con H<sub>2</sub>O y después con salmuera saturada, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CO<sub>2</sub>H) (737 mg, 78% para las dos etapas). Datos: (m/z) = 420 (M+H)<sup>+</sup>.

55 Se añadió a una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CO<sub>2</sub>H) (30 mg, 0,72 mmoles) en DMF (1 ml) TBTU (34,5 mg, 0,108 mmoles) en DIPEA (68,3 µL, 0,360 mmoles) y después se agitó la mezcla durante 10 minutos. A continuación, se añadió anilina (7,2 µL, 0,792 mmoles), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 70 horas. Se apagó la reacción con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en DCM. Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida, después se purificó el producto bruto por cromatografía de columna para dar *cis-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>7</sub>N<sub>6</sub>NO) (25 mg, 70%). Datos: (m/z) = 495 (M+H)<sup>+</sup>.

65

## ES 2 321 227 T3

### Ejemplo 5

*cis-2,2-dicloro-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCCl<sub>2</sub>; R<sub>8</sub> = CN)

5 Se añadió a una solución en agitación de *cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN) (900 mg, 2,25 mmoles) en EtOH (50 ml) NaOH 2N (12 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y después se aisló el producto por extracción con ácido-base y se lavó la capa orgánica con H<sub>2</sub>O y después salmuera saturada, después se  
10 secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (8: R<sub>8</sub> = CN) (687 mg, 100%). Datos: (m/z) = 305 (M+H)<sup>+</sup>.

Se enfrió una solución en agitación de (8: R<sub>8</sub> = CN) (20 mg, 0,066 mmoles) y trietilamina (5,75 μL, 0,069 mmoles) en DCM (05 ml) a 0°C y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de dicloroacetilo (6 μL, 0,069  
15 mmoles). Se agitó la reacción durante 2 horas, después se apagó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en DCM. Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida, a continuación, se purificó el producto bruto por cromatografía de columna para dar *cis-2,2-dicloro-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida* (9: R<sub>2</sub> = COCCl<sub>2</sub>; R<sub>8</sub> = CN) (20 mg, 81%). Datos: (m/z) = 415 (M+H)<sup>+</sup>.

20

### Ejemplo 6

*cis-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-il)-2-metilpropanamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO)

25 Se añadió a una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = Br) (5,16 g, 11,36 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,1 g), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,2 g) y NaOBu<sup>t</sup> (2,18 g, 22,7 mmoles) en DME (150 ml) bencilamina (2,48 ml, 22,7 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 75°C y se mantuvo durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se apagó por adición de EtOAc y solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O.

30

Se separó la fase orgánica y se lavó con H<sub>2</sub>O y después salmuera saturada, a continuación, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna para dar (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N) (4,51 g, 83%). Datos: (m/z) = 481 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Se añadió a una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N) (2,00 g, 4,16 mmoles) en EtOH (35 ml) Pd/C al 10% (0,2 ml, 22,7 mmoles) y HCl en dioxano (1 ml) y se purgó la mezcla de reacción tres veces con nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas bajo hidrógeno (2 bar). Se apagó la reacción por adición de EtOAc y solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se filtró (celite). Se separó la fase orgánica y se lavó con H<sub>2</sub>O y después salmuera saturada, a continuación se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = -NH<sub>2</sub>) (1,39 g, 86%). Datos: (m/z) = 391 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Se enfrió una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NH<sub>2</sub>) (250 mg, 0,643 mmoles) y trietilamina (95 μL, 0,675 mmoles) en DCM (7,5 ml) a 0°C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de isobutirilo (70 μL, 0,675 mmoles). Se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora, a continuación, se apagó por adición de EtOAc y solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica y se lavó con H<sub>2</sub>O y después salmuera saturada, a continuación se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-il)-2-metilpropanamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO) (208 mg, 70%). Datos: (m/z) = 461 (M+H)<sup>+</sup>.

50

### Ejemplo 7

*cis-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4] diazepin-8-il)-2-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>OS)

55 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 6 a partir de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NH<sub>2</sub>) para dar *cis-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-il)-2-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>OS) (43%). Datos (m/z) 517 (M+H)<sup>+</sup>.

60

### Ejemplo 8

*cis-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxilato de etilo* (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)

65 Se enfrió una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = Br) (500 mg, 1,10 mmoles) en THF seco (10 ml) a -75°C y se añadió *n*-BuLi (1,44 ml, 2,10 mmoles) gota a gota. Al cabo de 5 minutos, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (525 μL, 5,50 mmoles) y se agitó la reacción a -75°C durante 1,5 horas. Se apagó la reacción por adición gota

## ES 2 321 227 T3

a gota de H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc. Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis*-[1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-8-carboxilato de etilo (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) (75 mg, 15%). Datos: (m/z) = 448 (M+H)<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo 9

*cis*-*N*-(7-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin--2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>7</sub> = Cl; R<sub>8</sub> = CN)

10

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de (8: R<sub>7</sub> = Cl; R<sub>8</sub> = Br) para dar *cis*-*N*-(7-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin--2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>7</sub> = Cl; R<sub>8</sub> = CN) (40%). Datos: (m/z) = 435 (m+H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 10

*cis*-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10,14-dimetil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>14</sub> = CH<sub>3</sub>)

20

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 2 a partir de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>14</sub> = CH<sub>3</sub>) para dar *cis*-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10,14-dimetil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>14</sub> = CH<sub>3</sub>). (59%). Datos: (m/z) = 435 (M+H)<sup>+</sup>

### 25 Ejemplo 11

*cis*-*N*-(14-bromo-1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>14</sub> = Br)

30

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 2, a partir de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>14</sub> = Br), para dar *cis*-*N*-(14-bromo-1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>14</sub> = Br) (45%). Datos: (m/z) = 500 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12

35

*cis*-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metil-8-nitro-14-(piridin-2-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>14</sub> = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)

40

Se añadió a una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>14</sub> = Br) (40 mg, 0,080 mmoles) en tolueno (3 ml) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3,5 mg, 0,005 mmoles), yoduro de cobre (8,0 mg, 0,005 mmoles), fluoruro de cesio (24 mg, 0,160 mmoles) y 2-tributilestanilpiridina (44 mg, 0,120 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C y se mantuvo durante 24 horas. Se apagó la reacción con solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, después salmuera saturada, a continuación se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis*-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metil-8-nitro-14-(piridin-2-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>14</sub> = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N) (8 mg, 20%). Datos: (m/z) = 498 (M+H)<sup>+</sup>

45

### Ejemplo 13

*cis*-*N*-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN; R<sub>14</sub> = CN)

50

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = Br; R<sub>14</sub> = Br) para dar *cis*-*N*-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-10-metildibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN; R<sub>14</sub> = CN) (74%). Datos: (m/z) = 426 (M+H)<sup>+</sup>.

55

### Ejemplo 14

(2*α*,4*α*,14*bα*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[*b,f*]pirido [1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = 4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)

60

Se calentó una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = Br) (405 mg, 0,865 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (18,2 mg, 0,026 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7 H<sub>2</sub>O (342,6 mg, 0,101 mmoles), AsPh<sub>3</sub> (17,7 mg, 0,058 mmoles) y ácido piridin-4-borónico de éster cíclico de 2,2-dimetilpropanodiol (456 mg, 2,38 mmoles) en una mezcla 1:6 de agua:dioxano (3,5 ml) a 30 Watt a 150°C en un microondas durante 15 minutos. Se apagó la reacción con solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (2*α*,4*α*,14*bα*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = 4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N) (342 mg, 85%). Datos: (m/z) = 467 (M+H)<sup>+</sup>.

65

## ES 2 321 227 T3

### Ejemplo 15

*cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenetanamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_5\text{S}$ ;  $R = \text{NO}_2$ )

5

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4, a partir de (8:  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo [b,f] pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenetanamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_5\text{S}$ ;  $R = \text{NO}_2$ ). (75%). Datos: (m/z) = 449 (M+H)<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 16

*cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetilbenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCHF}_2$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_7 = \text{Cl}$ )

15 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4, a partir de (8,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_7 = \text{Cl}$ ) para dar *cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetilbenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCHF}_2$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_7 = \text{Cl}$ ). (71%). Datos: (m/z) = 406 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 17

20

*cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N',N'-dimetilurea* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_6\text{N}$ ;  $R = \text{NO}_2$ )

25 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (8:  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo [b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N',N'-dimetilurea* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_6\text{N}$ ;  $R = \text{NO}_2$ ). (54%). Datos: (m/z) = 396 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

30 *cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(1-(hidroxiimino)-etil)-10,14-dimetildibenzo[b,f] pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = 2\text{-C}_2\text{H}_4\text{NO}$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ )

35 Se calentó una solución de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ , ejemplo 21) (50 mg, 0,116 mmoles), hidroxilamina. HCl (12 mg, 0,174 mmoles) y trietilamina (1 gota) en THF (1 ml) a 50°C y se mantuvo durante 20 horas. Se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, después salmuera saturada, y a continuación se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el producto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(1-(hidroximino)-etil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = 2\text{-C}_2\text{H}_4\text{NO}$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ ) (49 mg, 94%). Datos: (m/z) = 447 (M+H)<sup>+</sup>.

40

### Ejemplo 19

*cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-furan-3-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_3\text{O}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ )

45

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (8:  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-furan-3-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_3\text{O}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ ) (45%). Datos: (m/z) = 419 (M+H)<sup>+</sup>.

### 50 Ejemplo 20

*cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$ )

55 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (8:  $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$ ) para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$ ) (31%). Datos: (m/z) = 481 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21

60

*cis-N-(8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ )

65 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, a partir de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{Br}$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ ) para dar *cis-N-(8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ ) (22). Datos: (m/z) = 432 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 321 227 T3

### Ejemplo 22

*cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-(metiltio)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{S}$ ;  $R = \text{NO}_2$ )

5

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4 a partir de (8,  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-(metiltio)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{S}$ ;  $R = \text{NO}_2$ ) (25%). Datos: (m/z) = 413 (M+H)<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 23

*cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ )

15 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, a partir de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{Br}$ ,  $R_{14} = \text{CH}_3$ ) para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ ;  $R_{14} = \text{CH}_3$ ) (14%). Datos: (m/z) = 468 (M+H)<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 24

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

25 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (8:  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)propionamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ ) (55%). Datos: (m/z) = 381 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 25

30 *(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_8 = \text{F}$ )

35 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, a partir de (8:  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_8 = \text{F}$ ) para dar *(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_8 = \text{F}$ ) (62%). Datos: (m/z) = 408 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 26

40 *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-metoxiacetamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ )

45 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (8:  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-metoxiacetamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ ) (46%). Datos: (m/z) = 397 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 27

50 *cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$ )

55 Se añadió a una solución en agitación de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{CN}$ , ejemplo 3) (100 mg, 0,250 mmoles) en DMF (2,5 ml) azida sódica (195 mg, 3,00 mmoles) y cloruro de amonio (160 mg, 3,00 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 20 Watt a 150°C en el microondas y se mantuvo durante 5 minutos. Se realizó la extracción con ácido-base y se extrajo el producto en EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida para dar un sólido (48 mg, 43%). Se disolvió el producto bruto (39 mg, 0,088 mmoles) en una mezcla 1:1 de DMF: acetona (5 ml) y después se añadieron bicarbonato sódico (11,1 mg, 0,132 mmoles) y yoduro de metilo (54,7 mg, 0,880 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se añadió EtOAc y se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) después se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$ ) (7 mg, 17%). Datos: (m/z) = 458 (M+H)<sup>+</sup>.

65

## ES 2 321 227 T3

### Ejemplo 28

*cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(hidroxiimino)-etil]-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$ )

5 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 18, a partir de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{COCH}_3$ ) para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-[(hidroxiimino)-etil]-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$ ) (55%). Datos: (m/z) = 433 (M+H)<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 29

*(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_7 = \text{Cl}$ )

15 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5 a partir de (8:  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_7 = \text{Cl}$ ) para dar *(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4,10-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_7 = \text{Cl}$ ) (15%). Datos: (m/z) = 451 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 30

20 *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_4\text{NO}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ )

25 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4, a partir de (8,  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_4\text{NO}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ ) (27%). Datos: (m/z) = 434 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 31

30 *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiazazol-5-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ )

35 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, (8:  $R_8 = \text{NO}_2$ ) para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiazazol-5-carboxamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ ) (72%). Datos: (m/z) = 451 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32

40 *cis-N-(8-(6-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2$ )

45 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{Br}$ ) para dar *cis-N-(8-(6-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2$ ) (58%) Datos: (m/z) = 478 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 33

50 *cis-N-[8-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_2$ )

55 Se introdujo en una solución en agitación de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{CN}$ ) (391 mg, 0,980 mmoles) y trietilamina (212  $\mu\text{L}$ , 1,51 mmoles) en etanol (5 ml) hidrocioruro de hidroxilamina (102 mg, 1,47 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se mantuvo durante 24 horas. Se redujo la mezcla de reacción por evaporación rotatoria para producir un aceite que se disolvió en DCM y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar un aceite (420 mg, 100%). Se disolvió el producto bruto (31 mg, 0,072 mmoles) en tolueno (1 ml) después piridina (23  $\mu\text{L}$ , 0,280 mmoles) y cloruro de propionilo (12,5  $\mu\text{L}$ , 0,140 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC en fase inversa para dar *cis-N-[8-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_2$ ) (6 mg, 18%). Datos: (m/z) = 472 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 34

65 *cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrobenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-hidroxiopropanamida* (9:  $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ )

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (8:  $R_8 = \text{NO}_2$ ). A continuación, se extrajo el compuesto aislado en EtOH y se añadió una solución al 8% de NaOH. Se agitó la mezcla de

## ES 2 321 227 T3

reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó la mayor parte del EtOH a presión reducida. A continuación, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto bruto en DCM. A continuación, se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis*-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-hidroxiopropanamida (9: R<sub>2</sub> = COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O; R<sub>8</sub> = NO<sub>2</sub>) (49%). Datos: (m/z) = 497 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 35

*cis*-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN; R<sub>9</sub> = Cl)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = Br, R<sub>9</sub> = Cl) para dar *cis*-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CN; R<sub>9</sub> = Cl) (60%). Datos: (m/z) = 435 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 36

*cis*-N-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-[2,2,2-trifluoroacetilamino]dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>7</sub>N<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Se añadió a una solución en agitación de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CHO<sub>2</sub>, ejemplo 4) (20 mg, 0,048 mmoles) en DCM (0,5 ml) y DMF (2 gotas) una solución de cloruro de oxalilo (6,8 μL, 0,078 mmoles) en DCM (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se separó el disolvente a presión reducida y se disolvió el aceite resultante en THF (0,5 ml). Se añadió después trietilamina (7,3 μL, 0,052 mmoles) y se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. A continuación, se añadió una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (6,5 mg, 0,052 mmoles) en THF (0,5 ml) y se dejó en agitación la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se apagó la reacción por adición de solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis*-N-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-2-[2,2,2-trifluoroacetilamino]dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>7</sub>N<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (39%) Datos: (m/z) = 526 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37

*cis*-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-2-[2,2,2-trifluoroacetilamino]dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CH<sub>2</sub>NO; R<sub>14</sub> = CH<sub>3</sub>)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, a partir de (8: R<sub>8</sub> = CH<sub>2</sub>NO, R<sub>14</sub> = CH<sub>3</sub>) para dar *cis*-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetil-2-[2,2,2-trifluoroacetilamino]dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CH<sub>2</sub>NO; R<sub>14</sub> = CH<sub>3</sub>) (19%). Datos: (m/z) = 433 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 38

*cis*-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-(2-hidroxiacetil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9: R<sub>2</sub> = CO-CF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

Se introdujo en una solución en agitación de (9: 2-CH<sub>3</sub>; 8-(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O) (660 mg, 1,58 mmoles) en dioxano (20 ml) una solución de bromo (68,4 μL, 1,58 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (5 ml) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 30 horas. Se apagó la reacción por adición de una solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>BrO) (350 mg, 45%). A continuación, se disolvió el producto (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>BrO) (170 mg, 0,343 mmoles) en EtOH/H<sub>2</sub>O (85:15) (20 ml) y se añadió formiato sódico (140 mg, 2,058 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se apagó la reacción por adición de una solución de NaHCO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto en EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC en fase inversa para dar *cis*-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexahidro-8-(2-hidroxiacetil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (9: R<sub>2</sub> = CO-CF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) (46 mg, 31%). Datos: (m/z) = 434 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 39

*cis*-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO)

Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 36, a partir de (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = CHO<sub>2</sub>, ejemplo 4) para dar *cis*-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-carboxamida (9: R<sub>2</sub> = COCF<sub>3</sub>; R<sub>8</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO) (27%). Datos: (m/z) = 461 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 321 227 T3

### Ejemplo 40

*cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(5-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)dibenzo[b,f]pirido [1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ )

5 Se introdujo en una solución en agitación de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{CN}$ ) (391 mg, 0,980 mmoles) y trietilamina (212  $\mu\text{L}$ , 1,51 mmoles) en etanol (5 ml) hidrocioruro de hidroxilamina (102 mg, 1,47 mmole) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se mantuvo durante 24 horas. Se redujo la mezcla de reacción por evaporación rotatoria para producir un aceite que se disolvió en DCM y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . A continuación, se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida para producir un aceite (420 mg, 100%). Se disolvió el producto bruto (60 mg, 0,140 mmoles) en piridina (1 ml) y se añadió cloruro de metoxiacetilo (25,5  $\mu\text{L}$ , 0,280 mmoles) y después se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), después se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC en fase inversa para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(5-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ ) (12 mg, 18%). Datos: (m/z) = 488 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 41

*cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(3-metoxi-piridin-5-il)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$ )

20 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, a partir de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{Br}$ ) para dar *cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(3-metoxi-piridin-5-il)-dibenzo[b,f]pirido [1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$ ) (54%). Datos: (m/z) = 483 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 42

*cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ ;  $R_{12} = \text{CN}$ )

30 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 2, a partir de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_{12} = \text{CN}$ ) para dar *cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-nitro-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{NO}_2$ ;  $R_{12} = \text{CN}$ ) (10%). Datos: (m/z) = 446 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 43

*cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{Br}$ ;  $R_{13} = \text{Br}$ ;  $R_{14} = \text{CN}$ )

40 Se preparó este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, a partir de (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_{14} = \text{CN}$ ) para dar *cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{Br}$ ;  $R_{13} = \text{Br}$ ;  $R_{14} = \text{CN}$ ) (33%). Datos: (m/z) = 548 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 44

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

50 Se añadió a una solución en agitación de (8:  $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$ ) (200 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (10 ml) trietilamina (81  $\mu\text{L}$ ) y cloruro de metanosulfonilo (45  $\mu\text{L}$ ), manteniendo la temperatura a 0°C durante el transcurso de la adición. A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se apagó la mezcla de reacción con agua y se lavó con hidrogen carbonato sódico acuoso saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice para dar *cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-(piridin-4-il)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-metanosulfonamida* (9:  $R_2 = \text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ;  $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$ ) (160 mg, 66%). Datos: (m/z) = 449 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 45

*cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metil-8-cianodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N'-metil-N'-metoxiurea* (9:  $R_2 = \text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$ ,  $R_8 = \text{CN}$ )

65 Se añadió a una solución en agitación de *cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida* (9:  $R_2 = \text{COCF}_3$ ;  $R_8 = \text{CN}$ ), 4,36 g, 10,9 mmoles) en EtOH (72 ml) NaOH 2N (19,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera saturada, y después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto (8:  $R_8 = \text{CN}$ ) (3,04 g, 92%). Datos: (m/z) = 305 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 321 227 T3

Se añadió a una solución en agitación de (8: R<sub>8</sub> = CN) (200 mg, 0,658 mmole) en EtOAc (8 ml) una cantidad catalítica de carbono activo y cloroformiato de triclorometilo (95,8 µl, 0,197 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre dicalite y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (8: isocianato en la posición 2 (NCO), R<sub>8</sub> = CN), (127 mg, 100%). Datos: (m/z) = 331 (M+H)<sup>+</sup>.

Se añadió a una solución en agitación de (8: NHR<sub>2</sub> = NCO, R<sub>8</sub> = CN) (54 mg, 0,164 mmoles) en EtOAc (10 ml) una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (80 mg, 0,197 mmoles) con trietilamina (23,7 µl, 0,197 mmoles) en EtOAc (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 días y después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H<sub>2</sub>O y salmuera saturada, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar tras la purificación (9: R<sub>2</sub> = CON(Me)OMe, R<sub>8</sub> = CN) (5,9 mg, 9,2%). Datos: (m/z) = 292 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 46

Actividad de unión a receptor de glucocorticoide

Se sometió a ensayo la afinidad de los compuestos utilizando un equipo de ensayo Competidor de Receptor de Glucocorticoide (PanVera®). Se descongelaron los componentes del equipo desde -80°C en hielo (Fluormona GS1, GR humano recombinante (GR)) o a la temperatura ambiente (tampón de detección selectiva de GR, péptido de estabilización y DTT). Se diluyeron manualmente 10 mM de los compuestos de ensayo a 20 µM, a continuación, se diluyeron sucesivamente hasta un intervalo de concentración final comprendido entre 10 µM y 0,1 nM utilizando BioMek 2000 (Beckman-Coulter) en un placa de 384 pocillos de pared negra (Matrix technologies). En este orden, se añade fluormona GS1 (1 nM concentración final) a todos los pocillos excluyendo los pocillos de control de tampón, se añade GR (4 nM concentración final) a todos los pocillos a excepción de los pocillos de control de tampón y mínimo, se añade cortisol (10 µM concentración final) a los pocillos de control fluormona GS1 solamente, se añade tampón a todos los pocillos hasta un volumen final de 40 µl. Se cubre la placa y se incuba a la temperatura ambiente con agitación durante 90 minutos. Se toman las lecturas utilizando el Analyst (LJL) en modo de lectura de polarización de fluorescencia. Se calcula la relación Millip de las lecturas cps obtenidas en modo paralelo y perpendicular. Se calcula el porcentaje del efecto del ligando unido en cada concentración y se traza el gráfico de las curvas de respuesta a dosis para poder calcular la EC<sub>50</sub>. Se compara esto con el patrón conocido (11β,17β)-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (CAS N° 189035-07-2), EC<sub>50</sub> = 10<sup>-8</sup> M). Todos los compuestos de los ejemplos tienen actividades de unión de <2 x 10<sup>-8</sup> M.

### Ejemplo 47

#### Respuestas funcionales *in vitro*

Para determinar cuantitativamente la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de gen inflamatorio *in vitro*, se evaluaron las respuestas de los compuestos en la línea celular humana U2OS que fue transfectada establemente con ADN GR recombinante humano. Se estimularon células U2SOS con TNF-α y IFNγ que conduce a la secreción de MCP-1 en el sobrenadante. Se determinó cuantitativamente la secreción de MCP-1 indirectamente mediante el uso de dos anticuerpos anti-humanos-MCP-1, uno etiquetado con el donador fluorescente Europio y el segundo etiquetado con el aceptor fluorescente alofococianina (APC). Se determinó cuantitativamente la secreción de MCP-1 en el sobrenadante midiendo la longitud de onda de emisión de APC (665 nm) cuando se excitó el europio a 340 nm. Se determinó cuantitativamente la capacidad de los compuestos (prednisolona o compuestos según la fórmula I) para inhibir la expresión de MCP-1 y se calcularon los valores de EC<sub>50</sub>. Los ejemplos 1, 2, 10, 11 y 14-24 presentaron una EC<sub>50</sub> de 0,2-2 nM mientras que el valor observado para prednisolona fue 2 nM.

### Ejemplo 48

#### Actividad anti-inflamatoria *in vivo*

Se determinó cuantitativamente la potencia de los compuestos para inhibir la inflamación en un modelo en el que se trató a ratones con lipopolisacárido (LPS). Se determinaron cuantitativamente los efectos anti-inflamatorios como inhibición de TNFα inducida por LPS (S.R. Hyde & R.E. McCallum, Infection & Immunity, 60; 967-982 (1992)). Se trató a los ratones i.p. con 0,5 mg/kg de LPS. Se administraron sistémicamente dosis de los compuestos (prednisolona o compuesto según la fórmula I), por vía oral o por administración subcutánea, 1 hora antes de la inducción con LPS. Una hora y media después de la inducción con LPS, se recogió el suero y se sacrificó a los ratones. Se determinaron cuantitativamente los niveles de TNFα utilizando un equipo ELISA disponible en el comercio de acuerdo con las explicaciones del proveedor. Tanto prednisolona como los compuestos según los ejemplos 2-7, 9 y 31, inhibieron TNFα dependiente de dosis (ED<sub>50</sub>: 0,5-20 mg/kg en comparación con 0,5 de prednisolona).

65

## Ejemplo 49

*Actividad anti-artrítica in vivo*

5 Se analizó la capacidad de los compuestos para inhibir artritis en un modelo de artritis inducida por colágeno tipo II en ratones (D.E. Trentham y cols., J. Exp. Med. 146; 857-868 (1977)). En este modelo, se inmunizó a ratones Dba/1 macho y se los estimuló (al cabo de 3 semanas) con colágeno. Se puntuó la artritis según la inflamación de las patas. Se trató a los ratones que habían desarrollado artritis, por vía oral, durante 3 semanas o bien con prednisolona o bien con los compuestos representados por la fórmula I (modelo terapéutico). Alternativamente, el tratamiento con prednisolona o con los compuestos según la fórmula I, ya fuera por vía oral o por vía subcutánea, comenzó antes del inicio de la artritis (modelo semi-terapéutico). Tranto en el modelo terapéutico, como en el modelo semi-terapéutico, se puntuó además el desarrollo de artritis según la inflamación de la pata 3 veces a la semana. Al cabo de 3 semanas, se sacrificó a los ratones. Se determinó cuantitativamente la potencia de los compuestos para inhibir la artritis como la capacidad para inhibir la inflamación de la pata. Tanto prednisolona como los ejemplos (ejemplos 2-5) analizados (a 15 dosis de 10 a 20 mg/kg) fueron capaces de inhibir significativamente la artritis.

20

25

30

35

40

45

50

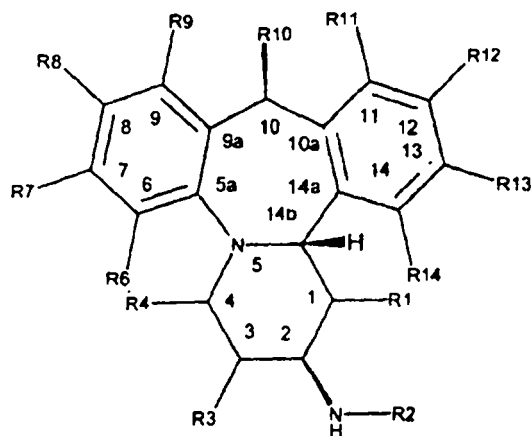
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general:



Formula I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

- R<sub>1</sub> es -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- R<sub>2</sub> es -C(O)R<sub>15</sub> o -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>;

- R<sub>3</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -OR<sub>16</sub>;

- R<sub>4</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -OR<sub>16</sub>;

- R<sub>6</sub> es -H o -C(H)NOR<sub>16</sub>;

- R<sub>7</sub> es -H, halógeno, -ciano;

o R<sub>7</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> todos ellos sustituidos opcionalmente con OH, halógeno, o NH<sub>2</sub>,

o R<sub>7</sub> es -C(H)NOR<sub>16</sub>, -OR<sub>16</sub>, -C(O)OR<sub>16</sub> o -C(O)R<sub>16</sub>;

- R<sub>8</sub> es -H, ciano, -halógeno o nitro;

o R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, O-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, todos ellos sustituidos opcionalmente con -amino, -hidroxilo o halógeno;

o R<sub>8</sub> es -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con -ciano, -halógeno; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o R<sub>8</sub> es -C(H)NOR<sub>16</sub>, -C(O)NHR<sub>17</sub>, -C(O)R<sub>18</sub>, -C(O)OR<sub>19</sub>, -NHC(O)R<sub>20</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>21</sub> o -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)NOR<sub>21</sub>;

R<sub>9</sub> es -H, halógeno, ciano o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sustituido opcionalmente con halógeno;

R<sub>10</sub> es -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>11</sub> es H;

R<sub>12</sub> es -H, ciano o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>13</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o formilo;

R<sub>14</sub> es -H, halógeno, -ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)R<sub>21</sub> o (hetero)arilo;

R<sub>15</sub> es -H;

o R<sub>15</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -O-alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -O-alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o -O-alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o más -OH, -halógeno, -ciano o -(hetero)arilo;

## ES 2 321 227 T3

o R<sub>15</sub> es -(hetero)arilo sustituido opcionalmente con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, nitro o amino;

o R<sub>15</sub> es -NH<sub>2</sub>; (di)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxiamina, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 cada R<sub>16</sub> es independientemente -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>17</sub> es -H; alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

10 o R<sub>7</sub> es alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con halógeno;

o R<sub>17</sub> es (hetero)arilo sustituido opcionalmente con halógeno; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sub>18</sub> es -H, -NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>21</sub> o S-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 o R<sub>18</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido opcionalmente con -OH, -halógeno, ciano;

R<sub>19</sub> es -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente con -OH o halógeno;

20 R<sub>20</sub> es -H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, sustituidos ambos opcionalmente con halógeno, -O(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o halógeno;

o R<sub>20</sub> es cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o (hetero)arilo, sustituido opcionalmente con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -NH(hetero)arilo;

25 cada R<sub>21</sub> es independientemente -H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>7</sub> es H o halógeno o OR<sub>16</sub>.

3. El compuesto según las reivindicaciones 1-2 en el que R<sub>7</sub> es H.

4. El compuesto según las reivindicaciones 1-3 en el que R<sub>10</sub> es metilo.

35 5. El compuesto según las reivindicaciones 1-4 en el que cada R<sub>16</sub> es independientemente H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

6. El compuesto según las reivindicaciones 1-5 en el que R<sub>2</sub> es C(O)R<sub>15</sub>.

40 7. El compuesto según las reivindicaciones 1-6 en el que R<sub>15</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sustituido opcionalmente con halógeno.

8. El compuesto según la reivindicación 7 en el que R<sub>15</sub> es trifluorometilo.

45 9. El compuesto según las reivindicaciones 1-8 en el que cada R<sub>21</sub> es independientemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10. El compuesto según las reivindicaciones 1-8 en el que R<sub>8</sub> es H, halógeno, ciano, nitro, C(O)R<sub>18</sub>, o -NHC(O)R<sub>20</sub>; o R<sub>8</sub> es (hetero)arilo, sustituido opcionalmente por ciano, alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o (hetero)arilo.

50 11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que R<sub>8</sub> es H, ciano, piridilo o nitro.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia.

55 13. Uso del compuesto según las reivindicaciones 1-11 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para pacientes que necesitan modulación del receptor de glucocorticoide.

14. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-11 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades inmunológicas e inflamatorias.

60 15. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-11 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento en el campo de reumatología, hematología, pulmonología, dermatología, gastro-enterología, endocrinología, neurología o nefrología.

65