

(11) Número de Publicação: **PT 1853601 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 471/04 (2007.10) **A61K 31/551** (2007.10)
A61P 29/00 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.02.14	(73) Titular(es): N.V. ORGANON 6, KLOOSTERSTRAAT 5349 AB OSS NL
(30) Prioridade(s): 2005.02.14 EP 05101086	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.11.14	(72) Inventor(es): PEDRO HAROLD HAN HERMKENS NL RALF PLATE NL CHRISTIAAN GERARDUS JOHANNES MARIA JANS NL GUIDO JENNY RUDOLF ZAMAN NL ROGIER CHRISTIAN BUIJSMAN NL
(45) Data e BPI da concessão: 2009.02.11 070/2009	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, N.º 74, 4.º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MODULADORES NÃO ESTERÓIDES DO RECEPTOR DE GLUCOCORTICÓIDES**

(57) Resumo:

RESUMO**"Moduladores não esteróides do receptor de glucocorticóides"**

A presente invenção refere-se a compostos com a fórmula geral (I), ou a um seu sal farmacologicamente aceitável. Nesta fórmula R_1 é H ou alquilo(1-4C); R_2 é $-C(O)R_{15}$ ou $-S(O)_2R_{15}$; R_3 é H, alquilo(1-4C) ou $-OR_{16}$; R_4 é H, alquilo(1-4C) ou $-OR_{16}$; R_6 é H ou $-C(H)NOR_{16}$; R_7 é H, ou halogéneo, ciano; alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C), todos três substituídos opcionalmente com OH, halogéneo ou NH_2 ; $-C(H)NOR_{16}$, $-OR_{16}$, ou $-C(O)R_{16}$ ou $-C(O)OR_{16}$; R_8 é H, ciano, halogéneo, nitro; alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C) ou $-O$ -alquilo(1-6C), todos substituídos opcionalmente com amino, hidroxilo ou halogéneo; (hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, halogéneo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C); $-C(O)R_{18}$, $-C(O)OR_{19}$, $-C(O)NHR_{17}$, $-NHC(O)R_{20}$, $-C$ -alquil(1-4C) NOR_{21} ; $-C(H)NOR_{16}$ ou $-NHS(O)_2R_{21}$; R_9 é H, halogéneo, ciano, ou alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com halogéneo; R_{10} é H ou alquilo(1-4C); R_{11} é H; R_{12} é H, ciano ou alquilo(1-4C); R_{13} é H, alquilo(1-4C), halogéneo ou formilo; R_{14} é H, halogéneo, ciano, alquilo(1-4C), alcenilo(2-6C), $C(O)R_{21}$ ou (hetero)arilo; R_{15} é H; alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C), $-O$ -alquilo(2-6C), $-O$ -alcenilo(2-6C) ou $-O$ -alcinilo(2-6C), todos substituídos opcionalmente com um ou mais OH, halogéneo, ciano ou (hetero)arilo; (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C), halogéneo, ciano, nitro ou amino, NH_2 , dialquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)alcoxi(1-4C)amina, alquil(1-4C)tioalquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C); R_{16} é H, alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C); R_{17} é H; alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com halogéneo, alcoxi(1-4C) ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-25 4C), cicloalquilo(3-6C) ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C); R_{18} é H, NH_2 $C(O)R_{21}$ ou alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com OH, halogéneo, ciano ou S -alquilo(1-4C); R_{19} é H ou alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com OH ou halogéneo; R_{20} é H; alquilo(1-6C) ou alcenilo(2-6C), ambos substituídos

DESCRIÇÃO

"Moduladores não esteróides do receptor de glucocorticóides"

A presente invenção refere-se a compostos moduladores do receptor de glucocorticóides, assim como à utilização destes compostos em terapia.

Os receptores intracelulares são uma classe de proteínas estruturalmente relacionadas envolvidas na regulação de proteínas de genes. Os receptores esteróides são um subconjunto destes receptores, incluindo o receptor de glucocorticóides (GR), o receptor de progesterona (PR), o receptor de androgéneos (AR), o receptor de estrogéneos (ER) e o receptor de mineralocorticóides (MR). A regulação de um gene por esses receptores ou factores requer o receptor intracelular e um ligando correspondente que tem a capacidade de se ligar selectivamente ao receptor de uma maneira que afecta a transcrição genética.

Os moduladores actuais do receptor de glucocorticóides esteróides (glucocorticóides) tais como a prednisolona *i.a.* são agentes anti-inflamatórios muito eficazes que são utilizados actualmente em mais de 100 indicações nos campos da Reumatologia, Hematologia, Pulmonologia, Dermatologia, Gastrenterologia, Endocrinologia, Neurologia e Nefrologia. As indicações tratadas incluem a Artrite Reumatóide (AR), a Doença Inflamatória do Intestino (IBD), Lúpus, alergias, asma, psoríase e muitas outras (J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45; 317-349; 2000). Os efeitos anti-inflamatórios destes compostos pensa-se serem mediados por meio de uma inibição da expressão de mediadores pró-inflamatórios tais como moléculas de adesão, citoquinas, quimioquinas e enzimas, por um mecanismo que envolve a interacção do GR ligado ao ligando com factores de transcrição. Este mecanismo é referido como transrepressão (M. Karin, *Cell* 93; 487-490; 1998).

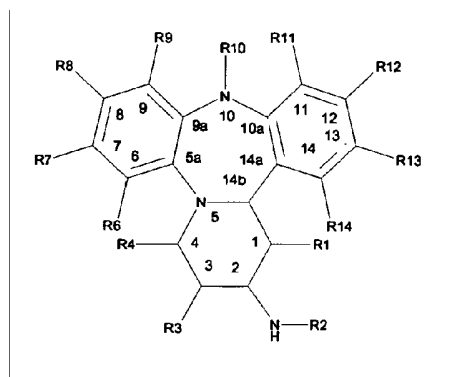
A utilização dos glucocorticóides esteróides actuais é acompanhada por efeitos secundários metabólicos e outros (e.g. diabetes, hipertensão, osteoporose, desgaste muscular, *i.a.*). Parte destes efeitos secundários pensa-se serem

mediados pela interacção directa do GR ligado a ligando com elementos que respondem a glucocorticóides (GRE's) sobre o ADN de genes alvo e pela indução subsequente da expressão de genes (J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45; 317-349; 2000; M. Karin, *Cell* 93; 487-490; 1998). Outra parte destes efeitos secundários pode ser devida a reactividade cruzada com outros receptores de esteróides, como o receptor de mineralocorticóides (MR) ou o receptor de progesterona (PR).

Os glucocorticóides não esteróides não têm similaridade estrutural molecular com esteróides e portanto podem-se esperar também diferenças nas propriedades físico-químicas, nos parâmetros farmacocinéticos (PK), na distribuição nos tecidos (e.g. CNS versus periféricos) e, de forma mais importante, os glucocorticóides não esteróides podem revelar nenhuma/menor reactividade cruzada com outros receptores esteróides ou podem exhibir nenhuns/menos efeitos secundários metabólicos ou outros.

A presente invenção proporciona compostos não esteróides que modulam a actividade do receptor de glucocorticóides. Mais particularmente, a presente invenção proporciona compostos não esteróides com grande afinidade para ligação ao GR que exibem efeitos anti-inflamatórios *in vitro* e *in vivo*. De acordo com a presente invenção, são proporcionados compostos com uma fórmula geral I, ou uma sua pró-droga ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção proporciona compostos não esteróides que modulam a actividade do receptor de glucocorticóides. Mais particularmente, a presente invenção proporciona compostos não esteróides de alta afinidade que são agonistas, agonistas parciais ou antagonistas do receptor de glucocorticóides. De acordo com a presente invenção são proporcionados compostos que possuem a fórmula geral I,



Fórmula I

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Nesta fórmula, os grupos R têm os significados seguintes:

R₁ é H ou alquilo(1-4C);

R₂ é -C(O)R₁₅ ou -S(O)₂R₁₅;

R₃ é H, alquilo(1-4C) ou -OR₁₆;

R₄ é H, alquilo(1-4C) ou -OR₁₆;

R₆ é H ou -C(H)NOR₁₆;

R₇ é H, ou halogéneo, ciano;

alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C), todos três substituídos opcionalmente com OH, halogéneo ou NH₂, -C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, ou -C(O)R₁₆ ou -C(O)OR₁₆;

R₈ é H, ciano, halogéneo, nitro;

alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C) ou -O-alquilo(1-6C), todos substituídos opcionalmente com amino, hidroxilo ou halogéneo;

(hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, halogéneo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);

-C(H)NOR₁₆, -C(O)NHR₁₇, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, -NHS(O)₂R₂₁ ou -C-alquil(1-4C)NOR₂₁;

R₉ é H, halogéneo, ciano, ou alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com halogéneo;

R₁₀ é H ou alquilo(1-4C);

R₁₁ é;

R₁₂ é H, ciano ou alquilo(1-4C);

R₁₃ é H, alquilo(1-4C), halogéneo ou formilo;

R₁₄ é H, halogéneo, ciano, alquilo(1-4C) alcenilo(2-6C), C(O)R₂₁ ou (hetero)arilo;

R₁₅ é H;

alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C), -O-alquilo(2-6C), -O-alcenilo(2-6C) ou -O-alcinilo(2-6C), todos substituídos opcionalmente com um ou mais OH, halogéneo, ciano ou (hetero)arilo;

(hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C), halogéneo, ciano, nitro, amino ou -NH₂, dialquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)alcoxi(1-4C)amina, alquil(1-4C)tioalquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C);

R₁₆ é H, alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C);

R₁₇ é -H;

alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com halogéneo, -alcoxi(1-4C) ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C), cicloalquilo(3-6C) ou

(hetero)arilo, substituído opcionalmente com halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C);

R₁₈ é H, NH₂, C(O)R₂₁ ou alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com OH, halogéneo, ciano ou S-alquilo(1-4C);

R₁₉ é H ou alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com OH ou halogéneo;

R₂₀ é H;

alquilo(1-6C) ou alcenilo(2-6C), ambos substituídos opcionalmente com halogéneo, O-alquilo(1-6C), (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C) ou halogéneo;

cicloalquilo(3-6C); alcoxi(1-6C), alceniloxi(1-6C); ou

(hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C), NH₂, -NHalquilo(1-6C) ou -NH(hetero)arilo;

e

R₂₁ é H ou alquilo(1-6C).

Assim, constatou-se agora que a classe de compostos que anteriores, de acordo com a Fórmula I, ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis têm actividade moduladora do receptor de glucocorticóides.

O termo alquilo(1-6C) tal como é utilizado na definição da invenção significa um grupo alquilo ramificado ou não ramificado com 1-6 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo e terc-butilo, pentilo e hexilo. Os preferidos são alquilo(1-4C). O termo alquilo(1-4C) tal como utilizado na definição da

invenção significa um grupo alquilo ramificado ou não ramificado com 1-4 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo e terc-butilo. Os preferidos são metilo e etilo. O mais preferido é metilo.

O termo cicloalquilo(3-6C) significa um grupo alquilo cíclico com 3-6 átomos de carbono.

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

O termo alcenilo(2-6C) significa um grupo alcenilo ramificado ou não ramificado com 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo, pentenilo e hexenilo. Os preferidos são alcenilo(2-4C).

O termo alcenilo(2-4C) significa um grupo alcenilo ramificado ou não ramificado com 2-4 átomos de carbono, tal como etenilo e 2-butenilo.

O termo alcinilo(2-6C) significa um grupo alcinilo ramificado ou não ramificado com 2-6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo, butililo, pentinilo e hexinilo. Os preferidos são alcinilo(2-4C).

O termo alcinilo(2-4C) significa um grupo alcinilo ramificado ou não ramificado com 2-4 átomos de carbono, tal como etinilo e propinilo.

O termo -O-alquilo(1-6C) significa alquil(1-6C)oxi em que alquilo(1-6C) tem o significado definido previamente.

O termo -O-alcenilo(2-6C) significa alcenil(2-6C)oxi em que alcenilo(2-6C) tem o significado definido previamente.

O termo -O-alcinilo(2-6C) significa alcinil(2-6C)oxi em que alcinilo(2-6C) tem o significado definido previamente.

O termo alquil(1-4C)oxi significa um grupo alquiloxi com 1-4 átomos de carbono, a porção alquilo tendo o mesmo significado que definido previamente. Os grupos alquil(1-2C)oxi são preferidos.

O termo alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C) significa um grupo alcoxi(1-4C) ligado a um grupo alquilo(1-4C), ambos os grupos tendo os significados definidos previamente.

O termo (di)alquil(1-4C)amino significa uma porção amino, com pelo menos um, opcionalmente dois hidrogénios substituídos por um grupo alquilo(1-4C) tal como definido previamente.

O termo -S-alquilo(1-4C) significa um grupo alquil(1-4C)tio, o grupo alquilo(1-4C) tendo o significado definido previamente.

O termo alquil(1-4C)tioalquilo(1-4C) significa um grupo alquil(1-4C)tio ligado a um grupo alquilo(1-4C), ambos tendo os significados definidos previamente.

O termo arilo significa um sistema de anel aromático de 6 membros.

O termo heteroarilo significa um sistema de anel aromático com 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de entre o grupo constituído por N, O e S, num anel de 5 membros e N num anel de 6 membros, tal como, piridilo, pirimidilo, tetrazolilo ou tiadiazolilo.

O termo heteroarilo significa arilo ou heteroarilo tal como definido acima.

O termo sal farmacologicamente aceitável representa aqueles sais que são, no âmbito do julgamento médico, adequados para utilização em contacto com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e semelhantes indevidas, e que são comensuráveis com uma razão razoável de benefício/risco. Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na arte. Podem ser obtidos durante o isolamento e purificação finais dos compostos da invenção ou separadamente por reacção da função base livre com um ácido mineral adequado tal como ácido clorídrico, ácido fosfórico, ou ácido sulfúrico, ou com um ácido orgânico tal como por exemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido

lático, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanossulfónico, e semelhantes. A função ácida pode ser reagida com uma base mineral ou orgânica, como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio.

Os compostos da presente invenção possuem pelo menos dois átomos de carbono quirais e podem portanto ser obtidos como enantiómeros puros ou como uma mistura de enantiómeros ou como uma mistura de diastereómeros. Os métodos para obtenção dos enantiómeros puros são conhecidos na arte, e.g., cristalização de sais que são obtidos a partir de ácidos opticamente activos e da mistura racémica ou cromatografia utilizando colunas quirais. Para a separação de diastereómeros podem ser utilizadas colunas de fase normal ou inversa.

A invenção refere-se também a compostos de acordo com a Fórmula I em que R_7 é H, halogéneo ou $-OR_{16}$.

A invenção refere-se também a compostos de acordo com a Fórmula I em que R_2 é $C(O)R_{15}$.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I em que R_7 é H.

A invenção refere-se ainda àqueles compostos em que R_{10} na Fórmula I é metilo.

A invenção refere-se também àqueles compostos em que R_4 na Fórmula I é H ou alquilo(1-4C).

Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I em que R_{16} é H ou alquilo(1-6C).

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos em que R_{14} é alquilo(1-4C).

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos em que R_{15} é alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com halogéneo, ciano, nitro ou amina.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos em que R_{15} é alquilo(1-4C) substituído opcionalmente com halogéneo.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I em que R_{15} é trifluorometilo ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C).

A invenção refere-se também a compostos de Fórmula I em que R_{15} é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C).

De acordo com um outro aspecto, R_{21} nos compostos de acordo com a Fórmula I é alquilo(1-4C).

A invenção refere-se também a compostos de acordo com a Fórmula I, em que R_8 é H, halogéneo, ciano, nitro, $-C(O)R_{18}$, $-NHC(O)R_{20}$ ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C) ou (hetero)arilo).

A invenção refere-se também a compostos de acordo com a Fórmula I em que R_8 é H, halogéneo, ciano, nitro, $-C(O)R_{18}$, $-NHC(O)R_{20}$ ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) ou alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C).

A invenção refere-se ainda àqueles compostos em que R_8 é H, ciano, piridilo ou nitro.

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos em que R_8 é ciano, piridilo ou nitro. A invenção refere-se também a compostos em que R_8 é ciano.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I em que R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} e R_{14} são H.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a compostos em que todas as definições específicas dos grupos R_1 a R_2 , tal como aqui definido acima, são combinados no composto de fórmula I.

A invenção reside também em compostos de acordo com a Fórmula I que são altamente específicos para o receptor de glucocorticóides. A especificidade pode ser determinada por análise do composto como descrito mais adiante para o receptor de glucocorticóides, com outros receptores bem conhecidos tais como o receptor de progesterona, o receptor de androgénios, o receptor de mineralocorticóides ou o receptor de estrogénios.

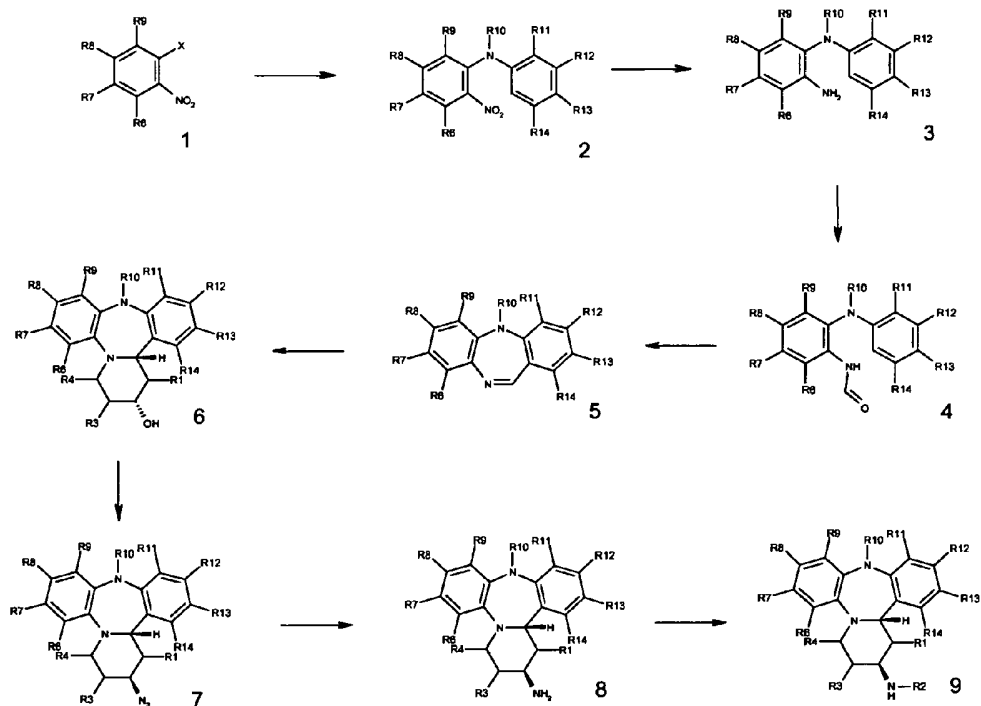
Síntese:

A sequência de passos para a síntese dos compostos da presente invenção é descrita no Esquema 1.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por acoplamento, em primeiro lugar, de 2-halogenonitroarilos de estrutura geral 1, em que X tem o significado previamente definido para halogéneos, com derivados de (N-alkil)-anilina.

A reacção mencionada acima é conduzida tipicamente a temperatura elevada na presença de carbonato de potássio e com, ou sem, a utilização de um solvente orgânico. Os 2-halogenonitroarilos de estrutura geral 1 estão disponíveis comercialmente ou são facilmente acessíveis por vias de síntese que estão bem documentadas na literatura. Esta reacção está relatada na literatura por G.W. Rewcastle, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 30, 1987, 843. Em alternativa, estas reacções podem ser realizadas na presença de carbonato de céσιο, acetato de paládio e BINAP para dar um produto análogo.

Esquema 1



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

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

Os compostos de estrutura geral **3** podem então ser N-formilados para dar compostos de estrutura geral **4**.

A reacção mencionada acima é conduzida tipicamente em ácido fórmico sob refluxo, sem a utilização de qualquer solvente orgânico.

Os compostos de estrutura geral **4** podem então sofrer o fecho do anel para formar o anel C e dar compostos tricíclicos de estrutura geral **5**.

A reacção mencionada acima é conduzida tipicamente à temperatura ambiente na presença de pentacloreto de fósforo com a utilização de um solvente orgânico. Em alternativa, estas reacções podem ser realizadas na presença de

poli(ácido fosfórico) e oxitricloreto de fósforo (V), sem a utilização de qualquer solvente orgânico, para dar o produto desejado.

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

A reacção de Diels-Alder é conduzida tipicamente a temperatura reduzida, na presença de trimetil[(1-metileno-2-propenil)oxi]silano, trimetil[(1-metileno-2-butenil)oxi]silano, ou [(3-metoxi-1-metileno-2-propenil)oxi]trimetilsilano (dieno de Danishefsky) e trifluorometanossulfonato de itérbio, com a utilização de um solvente orgânico. Estes produtos brutos podem então ser reduzidos à temperatura ambiente na presença de boro-hidreto de sódio, com a utilização de um solvente orgânico.

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

A reacção mencionada acima é conduzida tipicamente à temperatura ambiente na presença de trifenilfosfina, diisopropilazodicarboxilato e azida de difenilfosforilo, com a utilização de um solvente orgânico.

Os compostos de estrutura geral **7** podem então ser reduzidos para dar os compostos amina livre de estrutura geral **8**. Esta reacção é conduzida tipicamente à temperatura ambiente na presença de trifenilfosfina e água com a utilização de um solvente orgânico. Estes compostos podem então ser acoplados por procedimentos gerais com derivados de ácido carboxílico (ácidos, cloretos de ácido ou ésteres) para dar os produtos amida **9**.

Os compostos **6**, **8** e **9** são os compostos intermediários chave na formação de todos os outros compostos aqui revelados. A funcionalidade destes intermediários chave pode

ser alcançada por selecção dos materiais de partida apropriados ou por halogenação, nitração, formulação, etc. e em seguida ainda modificada pelos métodos descritos em (e.g. Buchwald, Suzuki, Stille, substituição aromática, etc.) para dar as entidades desejadas **9** com a estereoquímica *cis* desejada.

Os compostos da presente invenção possuem pelo menos dois átomos de carbono estereogénicos e podem portanto ser obtidos como enantiómeros puros, como uma mistura de enantiómeros ou como uma mistura de diastereoisómeros. Em geral, são isolados como uma mistura de enantiómeros. Os diastereoisómeros podem ser separados utilizando cromatografia de fase normal ou de fase inversa. Os métodos para a obtenção dos enantiómeros puros são bem conhecidos na arte, e.g. cromatografia utilizando colunas quirais.

Actividade biológica

Os métodos para determinar a ligação ao receptor assim como os ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar a actividade biológica dos compostos são bem conhecidos. Em geral, o receptor expresso é tratado com o composto a ser testado e é medida a ligação, estimulação ou inibição de uma resposta funcional.

Para medir a ligação pode ser utilizado citosol isolado contendo o GR expresso. Podem também ser utilizados compostos radioactivos ou marcados por fluorescência. Como composto de referência, podem ser utilizados uma hormona nativa ou outros compostos que se liguem ao receptor. Como alternativa, podem também ser realizados ensaios de ligação de competição. Estes ensaios de ligação podem ser desenvolvidos internamente ou podem ser adquiridos como ensaios de ligação disponíveis comercialmente ("kits"). Os métodos experimentais para determinação das afinidades de ligação são bem conhecidos na arte.

Para a selecção de moduladores do GR, os compostos devem-se ligar com uma afinidade de $<10^{-5}$ M ao receptor. De um modo mais preferível, a afinidade de ligação é $<10^{-7}$ M e de um modo muito preferível, a afinidade de ligação é $<10^{-8}$ M.

Para a medição de uma resposta funcional, o ADN isolado que codifica o gene do receptor de glucocorticóides, preferivelmente o receptor humano, é expresso em células hospedeiras adequadas, por exemplo em células osteoblásticas humanas U2OS.

Os métodos para construção de linhas celulares recombinantes que expressam o receptor de glucocorticóides são bem conhecidos na arte. A expressão do receptor é alcançada pela expressão do ADN que codifica a proteína desejada. As técnicas para mutagénese dirigida para um sítio, ligação de sequências adicionais, PCR e construção de sistemas de expressão adequados são todas, por agora, bem conhecidas na arte. Porções ou a totalidade do ADN que codifica a proteína desejada podem ser construídas sinteticamente utilizando técnicas padrão de fase sólida, preferivelmente incluindo sítios de restrição para facilidade de ligação. Os elementos de controlo adequados para transcrição e tradução da sequência de codificação incluída podem ser proporcionados para as sequências de codificação de ADN. Tal como é bem conhecido, estão agora disponíveis sistemas de expressão que são compatíveis com uma grande variedade de hospedeiros, incluindo hospedeiros procariotas, tais como bactérias e hospedeiros eucariotas tais como leveduras, células de plantas, células de insectos, células de mamíferos, células de aves e semelhantes.

In vitro, a inflamação pode ser mimetizada numa linha celular humana, transfectada de forma estável com ADN de GR humano que é estimulado para segregar citoquinas, quimioquinas e outros mediadores inflamatórios. Os efeitos anti-inflamatórios dos compostos podem ser quantificados por medição da inibição da resposta inflamatória nessa linha celular. Por análise de curvas de resposta a dose completa podem ser calculados valores de EC_{50} para ambos os compostos e para um composto de referência, tal como prednisolona. Os valores de EC_{50} podem ser comparados com os valores de EC_{50} obtidos para prednisolona no mesmo ensaio celular. Preferivelmente, os compostos têm valores de EC_{50} que se situam no intervalo do EC_{50} obtido para a prednisolona. De um modo mais preferível, os valores de EC_{50} são inferiores aos obtidos para a prednisolona.

O perito na especialidade reconhecerá que os valores desejáveis de EC_{50} são dependentes do composto ensaiado. Por exemplo, um composto com um EC_{50} , que é inferior a $10^{-5}M$ é, geralmente, considerado um candidato para selecção de drogas. Preferivelmente, este valor é inferior a $10^{-7}M$. No entanto, um composto que tenha um EC_{50} mais elevado, mas que é selectivo para o receptor particular, pode ser um candidato ainda melhor.

In vivo, o efeito anti-inflamatório dos compostos pode ser ensaiado em ratinhos que são tratados com lipopolissacáridos (LPS). Os compostos podem ser administrados sistemicamente na altura, ou antes, do tratamento com LPS. Os efeitos anti-inflamatórios podem ser quantificados como uma inibição do $TNF\alpha$ induzido por LPS no soro de ratinhos ou qualquer outra citoquina ou quimioquina inflamatória (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection and Immunity*, 60; 976-982 (1992)). A potência para inibir a artrite pode ser ensaiada no modelo de artrite de rato induzida por colagénio tipo II (CIA), como a capacidade para inibir o inchamento da pata (D.E. Trentham *et al.*, *J Exp Med* 146; 857-868 (1977)), ou outro modelo de artrite.

A invenção reside portanto também numa composição farmacêutica que compreende um composto ou um seu sal com a fórmula geral I. Desta forma, os compostos de acordo com a fórmula I podem ser utilizados em terapia.

As vias de administração adequadas para os compostos de fórmula I ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, também referidos aqui como ingrediente activo, são injeções intramusculares, injeções subcutâneas, injeções intravenosas ou injeções intraperitoneais, administração oral e intranasal. De um modo preferido, os compostos podem ser administrados oralmente. A dose exacta e o regime de administração do ingrediente activo, ou de uma sua composição farmacêutica, dependerão necessariamente do efeito terapêutico a ser atingido (e.g. tratamento da asma, R.A, I.B.D) e podem variar com o composto particular, a via de administração e a idade e condição do sujeito individual a quem o medicamento se destina a ser administrado. Em geral, uma dose diária terapeuticamente eficaz é entre cerca

de 0,001 mg e cerca de 15 mg/kg de peso corporal por dia por composto da invenção; de um modo preferido, de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia; e de um modo muito preferido, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1,5 mg/kg de peso corporal por dia. Pode ser requerido um certo grau de optimização da dose de rotina para determinar um nível e esquema de doseamento óptimo.

Um outro aspecto da invenção reside na utilização dos compostos de acordo com a Fórmula I ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para a preparação de um medicamento para todas as indicações em que o receptor de glucocorticóides necessita de ser modulado, *i.e.* nos campos da Reumatologia, Hematologia, Pulmonologia, Dermatologia, Gastroenterologia, Endocrinologia, Neurologia ou Nefrologia que são actualmente tratados com glucocorticóides esteróides, como a prednisolona. Muito preferido é o campo da Reumatologia, em particular *e.g.* artrite reumatóide.

Os compostos da presente invenção modulam portanto a actividade do receptor de glucocorticóides e podem ser utilizados no tratamento de doenças imunológicas e inflamatórias. Em particular, os compostos podem ser utilizados para tratar doenças reumáticas tais como artrite reumatóide, artrite juvenil e espondilite anquilosante, doenças dermatológicas incluindo psoríase e pênfigo, perturbações alérgicas incluindo rinite alérgica, dermatite atópica e dermatite de contacto, condições pulmonares incluindo asma e doença pulmonar obstrutiva crónica e outras doenças imunes e inflamatórias incluindo doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso sistémico, hepatite crónica activa autoimune, osteoartrite, tendonite e bursite. Adicionalmente, os compostos podem ser utilizados para auxiliar a prevenir a rejeição de órgãos após transplante de órgãos.

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

Os compostos de acordo com a invenção podem então ser utilizados no tratamento destas doenças, i.e., todas as doenças em que o paciente necessite de modulação do receptor de glucocorticóides.

Exemplos

Exemplo 1

NB: A numeração nos exemplos refere-se ao Esquema 1, em que $R_1, R_3, R_4, R_6-R_9 = H$, $R_{10} = Me$, $R_{11}-R_{14} = H$, salvo indicação em contrário.

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

Uma solução agitada de 2-bromonitrobenzeno (**1**) (301 g, 1,5 mol) e N-metilanilina (176,5 g, 1,65 mol) em tolueno (2,5 L) foi desgaseificada por borbulhamento de N_2 durante 15 minutos. Adicionaram-se então carbonato de céσιο (537 g, 1,65 mol), $Pd(OAc)_2$ (973 mg, 4,3 mmol) e rac-BINAP (15,1 g, 24,3 mmol), com agitação e a reacção foi aquecida para 85°C e mantida durante 20 horas. A reacção foi neutralizada com H_2O e os orgânicos lavados com HCl 6 M, em seguida com H_2O e finalmente com salmoura saturada e depois secos (Na_2SO_4). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (**2**) (341 g, 99%). Resultado: (m/z) = 229 (M+H)⁺.

A uma solução agitada de (**2**) (100 g, 0,5 mol) em etanol (1 L), adicionou-se $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (451 g, 2,0 mol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução etanólica foi dividida em 4 porções e cada uma foi vertida numa solução de NaOH 6 M em H_2O (1 L). Esta foi agitada até a solução descolorar e em seguida o produto foi extraído para EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura saturada e em seguida secas (Na_2SO_4). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (**3**) (78 g, 79%). Resultado: (m/z) = 199 (M+H)⁺.

Uma solução agitada de (3) (78 g, 0,39 mol) em ácido fórmico (500 ml) foi aquecida em refluxo e mantida durante 20 horas. O ácido fórmico foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante foi dissolvido em EtOAc. Os orgânicos foram lavados com solução de NaHCO₃ em H₂O, em seguida com H₂O e finalmente com salmoura saturada e em seguida secos (Na₂SO₄). Os orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (4) (61 g, 69%). Resultado: (m/z) = 227 (M+H)⁺.

A uma solução agitada de (4) (61 g, 270 mmol) em DCM (500 ml), adicionou-se PCl₅ (56,3 g, 270 mmol) em porções. A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente, em seguida vertida numa solução de NaHCO₃ em H₂O (1 L). O pH da mistura reaccional foi ajustado utilizando NaHCO₃ sólido até ser básico para papel litmus. A camada orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi dissolvido em Et₂O. Adicionou-se então uma solução de HCl 6 M em H₂O e o sistema foi agitado durante 30 minutos. A camada aquosa foi separada, os orgânicos lavados duas vezes com solução de HCl 6M em H₂O. As fracções aquosas foram combinadas e lavadas com Et₂O e em seguida neutralizadas. O produto foi extraído para EtOAc e lavado com salmoura saturada, seco (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (5) (30 g, 54%). Resultado: (m/z) = 209 (M+H)⁺.

Uma solução agitada de (5) (30 g, 144 mmol) em tolueno (350 ml) foi arrefecida para 0°C e em seguida adicionaram-se dieno de Danishefsky (24,8 g, 144 mmol) e Yb(OTf)₃ (4,47 g, 7,2 mmol). A solução foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A reacção foi neutralizada com HCl 0,1 M em H₂O. Adicionou-se água e o produto foi extraído para tolueno. Os orgânicos foram lavados com salmoura saturada, secos (Na₂SO₄) e em seguida concentrados sob pressão reduzida para dar 10,14b-dihidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2(1H)ona, (47 g, bruto). Este composto foi suspenso em etanol (1 L), em seguida adicionou-se NaBH₄ (21,8 g, 576 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante 8 horas à temperatura

ambiente. Os orgânicos foram parcialmente evaporados sob pressão reduzida e a pasta resultante foi vertida numa solução saturada de NH_4Cl em H_2O e o produto foi extraído para EtOAc. Os orgânicos foram lavados com salmoura saturada, secos (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar **(6)** (23,4 g, 58%). Resultado: (m/z) = 281 (M+H)⁺.

Uma solução agitada de **(6)** (10,0 g, 35,7 mmol) e trifenilfosfina (12,2 g, 46,4 mmol) em THF seco (150 ml) foi arrefecida para 0°C e adicionou-se diisopropilazodicarboxilato (9,2 ml, 46,4 mmol), gota a gota. Adicionou-se difenilfosforilazida (10,0 ml, 46,4 mmol), gota a gota, e em seguida o arrefecimento foi removido. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar **(7)** (13,1 g, 100%). Resultado: (m/z) = 306 (M+H)⁺.

A uma solução agitada de **(7)** (10,9 g, 35,7 mmol) e trifenilfosfina (13,4 g, 51,1 mmol) em THF (150 ml), adicionou-se H_2O (2 ml). A mistura reaccional foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente e em seguida concentrada sob pressão reduzida para dar **(8)** (35 g, bruto). Resultado: (m/z) = 280 (M+H)⁺.

O material bruto de **(8)** foi tomado em MeOH (400 ml), com agitação, em seguida adicionaram-se trietilamina (19,4 ml, 140 mmol) e trifluoroacetato de etilo (20,9 ml, 175 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 50°C e mantida durante 3 horas. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida purificada por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$) (5,7 g, 58% para dois passos). Resultado: (m/z) = 376 (M+H)⁺.

Adicionou-se cuidadosamente cloreto de oxalilo (436 μL , 5 mmol), gota a gota, com agitação, a DMF (0,5 ml) a 0°C e em seguida manteve-se durante 25 minutos. Adicionou-se uma

solução de cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃) (400 mg, 1,07 mmol) em DMF (2 ml), gota a gota, à suspensão resultante e a mistura reaccional foi aquecida para 80°C e mantida durante 1,5 horas. A reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente e neutralizada por adição, gota a gota, de solução de NaHCO₃ em H₂O. O produto foi extraído para EtOAc, seco (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. Em seguida, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(8-formil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CHO) (130 mg, 30%). Resultado: (m/z) = 404 (M+H)⁺. [A cromatografia em coluna deu também cis-2,2,2-trifluoro-N-(6-formil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₆ = CHO) (45 mg, 10%). Resultado: (m/z) = 404 (M+H)⁺.]

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

Uma solução agitada de TFAA (188 µL, 1,33 mmol) e TBAN (406 mg, 1,33 mmol) em DCM (5 ml) foi arrefecida para 0°C e agitada durante 20 minutos e em seguida adicionada, gota a gota, a uma solução de (**9**: R₂ = COCF₃) (250 mg, 0,67 mmol) em DCM (5 ml). A mistura reaccional foi agitada durante 1,5 horas a 0°C e em seguida neutralizada (a 0°C) com solução de NaHCO₃ em H₂O. Os orgânicos foram separados e lavados com H₂O e em seguida com salmoura saturada, depois foram secos (filtro de PE) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂) (110 mg, 42%). Resultado: (m/z) = 421 (M+H)⁺.

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

Uma solução agitada de (**6**) (12,7 g, 45,4 mmol) em acetona (175 ml) foi arrefecida para 0°C e adicionou-se N-bromosuccinimida (10,4 g, 58,4 mmol), em porções. A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A reacção foi então neutralizada com solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído para EtOAc. Os orgânicos foram lavados com salmoura saturada, secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (**6**: R₈ = Br) (11,0 g, 67%). Resultado: (m/z) = 360 (M+H)⁺.

(**7**: R₈ = Br). Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 1 (vide infra). O produto não foi purificado e portanto levado para o passo seguinte bruto. Resultado: (m/z) = 385 (M+H)⁺.

(**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br). Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 1 (35% para três passos). Resultado: (m/z) = 455 (M+H)⁺.

Uma solução de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br) (2 g, 4,4 mmol) e CuCN (1 g, 11 mmol) foi desgaseificada por borbulhamento de azoto durante 0,5 horas. A mistura reaccional foi então aquecida para 200°C e mantida durante 4 horas, com agitação. A reacção foi então neutralizada com solução de NH₄OH em H₂O e em seguida filtrada. O produto foi extraído para EtOAc e os orgânicos foram lavados com H₂O e em seguida secos (Na₂SO₄). Os orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (1,1 g, 62%). Resultado: (m/z) = 401 (M+H)⁺.

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

A uma solução agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-

2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = -\text{CN}$) (900 mg, 2,25 mmol) em EtOH (50 ml), adicionou-se KOH 6 N (20 ml). A mistura reaccional foi então aquecida para 120°C e mantida durante 1,5 horas utilizando um microondas (120 W). A mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente e neutralizada com HCl 2 M em H₂O e os solventes removidos por liofilização. O produto bruto foi tomado em MeOH (50 ml) e em seguida adicionaram-se trietilamina (1,5 ml, 10,8 mmol) e trifluoroacetato de etilo (1,4 ml, 11,7 mmol). A mistura reaccional foi aquecida para 50°C e mantida durante 3 horas, em seguida arrefecida para a temperatura ambiente. O produto foi isolado por uma extracção ácido-base e a camada orgânica foi lavada com H₂O em seguida salmoura saturada, e depois seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CO}_2\text{H}$) (737 mg, 78% para 2 passos). Resultado: (m/z) = 420 (M+H)⁺.

A uma solução agitada de (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CO}_2\text{H}$) (30 mg, 0,72 mmol) em DMF (1 ml), adicionou-se TBTU (34,5 mg, 0,108 mmol) e DIPEA (68,3 µL, 0,360 mmol) e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Adicionou-se então anilina (7,2 µL, 0,792 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 70 horas. A reacção foi neutralizada com solução de Na₂CO₃ em H₂O e o produto foi extraído para DCM. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida e em seguida o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}$) (25 mg, 70%). Resultado: (m/z) = 495 (M+H)⁺.

Exemplo 5, cis-2,2-dicloro-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCl}_2$; $R_8 = \text{CN}$)

A uma solução agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$) (900 mg, 2,25 mmol) em EtOH (50 ml), adicionou-se NaOH 2 N (12 ml). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida o produto foi isolado por uma

extracção ácido-base e a camada orgânica foi lavada com H₂O e depois com salmoura saturada, em seguida seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto (**8**: R₈ = CN) (687 mg, 100%). Resultado: (m/z) = 305 (M+H)⁺.

Uma solução agitada de (**8**: R₈ = CN) (20 mg, 0,066 mmol) e trietilamina (5,75 µL, 0,069 mmol) em DCM (0,5 ml) foi arrefecida para 0°C e em seguida adicionou-se uma solução de cloreto de dicloroacetilo (6 µL, 0,069 mmol), gota a gota. A reacção foi agitada durante 2 horas em seguida neutralizada com solução de Na₂CO₃ em H₂O e o produto foi extraído para DCM. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida, em seguida o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar cis-2,2-dicloro-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido-[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCCl₂; R₈ = CN) (20 mg, 81%). Resultado: (m/z) = 415 (M+H)⁺.

Exemplo 6, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]-diazepin-8-il]-2-metilpropanamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₈NO)

A uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br) (5,16 g, 11,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,1 g), 2-(di-t-butilfosfino)-bifenilo (0,2 g) e NaOBu^t (2,18 g, 22,7 mmol) em DME (150 ml), adicionou-se benzilamina (2,48 ml, 22,7 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida para 75°C e mantida durante 20 horas. A mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente e foi neutralizada pela adição de EtOAc e solução de NaHCO₃ em H₂O.

Os orgânicos foram separados e lavados com H₂O, em seguida com salmoura saturada, depois secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar (**9**: R² = COCF₃; R₈ = C₇H₈N) (4,51 g, 83%). Resultado: (m/z) = 481 (M+H)⁺.

A uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₇H₈N) (2,00 g, 4,16 mmol) em EtOH (35 ml), adicionou-se Pd a 10%/C (0,2 ml, 22,7 mmol) e HCl em dioxano (1 ml) e a mistura reaccional foi purgada três vezes com azoto. A mistura

reaccional foi agitada durante 20 horas sob hidrogénio (2 bar). A reacção foi neutralizada pela adição de EtOAc e de solução de NaHCO_3 em H_2O e foi filtrada (celite). Os orgânicos foram separados e lavados com H_2O , em seguida com salmoura saturada, depois secos (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NH}_2$) (1,39 g, 86%). Resultado: $(m/z) = 391 (\text{M}+\text{H})^+$.

Uma solução agitada de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NH}_2$) (250 mg, 0,643 mmol) e trietilamina (95 μL , 0,675 mmol) em DCM (7,5 ml), foi arrefecida para 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de isobutirilo (70 μL , 0,675 mmol). A reacção foi agitada a 0°C durante 1 hora, em seguida neutralizada pela adição de EtOAc e de uma solução de NaHCO_3 em H_2O . Os orgânicos foram separados e lavados com H_2O , depois com salmoura saturada, em seguida secos (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$) (208 mg, 70%). Resultado: $(m/z) = 461 (\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 7, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{OS}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 6, a partir de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{NH}_2$), para dar, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-8-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{OS}$) (43%). Resultado: $(m/z) = 517 (\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 8, cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxilato de etilo (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$)

Uma solução agitada de (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{Br}$) (500 mg, 1,10 mmol) em THF seco (10 ml), foi arrefecida para -75°C e

adicionou-se, gota a gota, n-BuLi (1,44 ml, 2,10 mmol). Após 5 minutos adicionou-se cloroformato de etilo (525 µL, 5,50 mmol), gota a gota, e a reacção foi agitada a -75°C durante 1,5 horas. A reacção foi neutralizada por adição, gota a gota, de H₂O e o produto extraído para EtOAc. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepina-8-carboxilato de etilo (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₃H₅O₂) (75 mg, 15%). Resultado: (m/z) = 448 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 3, a partir de (**8**: R₇ = Cl; R₈ = Br) para dar cis-N-(7-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₇ = Cl; R₈ = CN) (40%). Resultado: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 2, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₁₄ = CH₃), para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = CH₃) (59%). Resultado: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 2, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₁₄ = Br), para dar cis-N-(14-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-

trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = Br) (45%).
Resultado: (m/z) = 500 (M+H)⁺.

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

Para uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = Br) (40 mg, 0,080 mmol) em tolueno (3 ml), carregou-se PdCl₂(PPh₃)₂ (3,5 mg, 0,005 mmol), iodeto de cobre (8,0 mg, 0,005 mmol), fluoreto de cézio (24 mg, 0,160 mmol) e 2-(tributilestanil)piridina (44 mg, 0,120 mmol). A mistura reaccional foi aquecida para 120°C e mantida durante 24 horas. A reacção foi neutralizada com solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído para EtOAc. Os orgânicos foram lavados com H₂O, em seguida com salmoura saturada, depois secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitro-14-(piridina-2-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = NO₂; R₁₄ = 2-C₅H₄N) (8 mg, 20%). Resultado: (m/z) = 498 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 3, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = Br), para dar cis-N-(8,14-diciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN; R₁₄ = CN) (74%). Resultado: (m/z) = 426 (M+H)⁺.

Exemplo 14, (2α,4α,14bα)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = CO-CF₃; R₄ = CH₃; R₈ = 4-C₅H₄N)

Uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = Br) (405 mg, 0,865 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (18,2 mg, 0,026 mmol),

$K_3PO_4 \cdot 7H_2O$ (342,6 mg, 0,101 mmol), $AsPh_3$ (17,7 mg, 0,058 mmol) e éster cíclico de 2,2-dimetilpropanodiol de ácido piridina-4-borónico (456 mg, 2,38 mmol) numa mistura 1:6 de água:dioxano (3,5 ml), foi aquecida a 30 Watt para 150°C no microondas, durante 15 minutos. A reacção foi neutralizada com solução de $NaHCO_3$ em H_2O e o produto foi extraído para DCM. Os orgânicos foram lavados com água e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar (2a,4a,14ba)-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-8-(piridin-4-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]-acetamida (**9**: $R_2 = COCF_3$; $R_4 = CH_3$; $R_8 = 4-C_5H_4N$) (**9**: $R_2 = COCF_3$; $R_4 = CH_3$; $R_8 = 4-C_5H_4N$) (342 mg, 85%). Resultado: (m/z) = 467 (M+H)⁺.

Exemplo 15, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido-[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenotanamida (**9**: $R_2 = COC_5H_5S$; $R_8 = NO_2$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 4, a partir de (**8**: $R_8 = NO_2$) para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-tiofenotanamida (**9**: $R_2 = COC_5H_5S$; $R_8 = NO_2$) (75%). Resultado: (m/z) = 449 (M+H)⁺.

Exemplo 16, cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (**9**: $R_2 = COCHF_2$; $R_4 = CH_3$; $R_7 = Cl$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 4, a partir de (**8**, $R_4 = CH_3$ $R_7 = Cl$), para dar cis-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (**9**: $R_2 = COCHF_2$; $R_4 = CH_3$; $R_7 = Cl$) (71%). Resultado: (m/z) = 406 (M+H)⁺.

Exemplo 17, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N',N'-dimetilureia (**9**: $R_2 = COC_2H_6N$; $R_8 = NO_2$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 5, a partir de (**8**, $R_8 = NO_2$), para dar

cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-N',N'-dimetilureia (**9**: $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_6\text{N}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (54%). Resultado: (m/z) = 396 (M+H)⁺.

Exemplo 18, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-[(1-(hidroxiimino)etil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido-[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = 2\text{-C}_2\text{H}_4\text{NO}$; $R_{14} = \text{CH}_3$)

Uma solução de (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$; $R_{14} = \text{CH}_3$, Exemplo 21) (50 mg, 0,116 mmol), hidroxilamina.HCl (12 mg, 0,174 mmol) e trietilamina (1 gota) em THF (1 ml), foi aquecida para 50°C e mantida durante 20 horas. Adicionou-se solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído para EtOAc. Os orgânicos foram lavados com H₂O, em seguida com salmoura saturada e depois secos (Na₂SO₄). Os orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-[1-(hidroxilimino)etil]-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d]-[1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $R_2 = \text{CO-CF}_3$; $R_8 = 2\text{-C}_2\text{H}_4\text{NO}$; $R_{14} = \text{CH}_3$) (49 mg, 94%). Resultado: (m/z) = 447 (M+H)⁺.

Exemplo 19, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)furan-3-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_3\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 5, a partir de (**8**: $R_8 = \text{NO}_2$), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo-[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%). Resultado: (m/z) = 419 (M+H)⁺.

Exemplo 20, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(piridin-4-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 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-hexa-hidro-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%). Resultado: (m/z) = 481 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 12, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = CH₃), para dar cis-N-(8-acetil-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetildibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₂H₃O; R₁₄ = CH₃) (22%). Resultado: (m/z) = 432 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 4, a partir de (**8**, R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-(metiltio)acetamida (**9**: R₂ = COC₂H₅S; R₈ = NO₂) (25%). Resultado: (m/z) = 413 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 12, a partir de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = Br; R₁₄ = CH₃), para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-8-(pirimidin-2-il)dibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = C₄H₃N₂; R₁₄ = CH₃) (14%). Resultado: (m/z) = 468 (M+H)⁺.

Exemplo 24, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b, f*]pirido-[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-propionamida (**9**, R₂ = COC₂H₅; R₈ = NO₂)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 5, a partir de (**8**: R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)propionamida (**9**, R₂ = COC₂H₅; R₈ = NO₂) (55%). Resultado: (m/z) = 381 (M+H)⁺.

Exemplo 25, (2 α , 4 α , 14b α)-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetildibenzo[*b, f*]pirido-[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = F)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 1, a partir de (**8**: R₄ = CH₃; R₈ = F), para dar (2 α , 4 α , 14b α)-2,2,2-trifluoro-N-(8-fluoro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetildibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]-diazepin-2-il)acetamida (**9**: R₂ = COCF₃; R₄ = CH₃; R₈ = F) (62%). Resultado: (m/z) = 408 (M+H)⁺.

Exemplo 26, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-metoxiacetamida (**9**: R₂ = COC₂H₅O; R₈ = NO₂)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 5, a partir de (**8**: R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-2-metoxiacetamida (**9**: R₂ = COC₂H₅O; R₈ = NO₂) (46%). Resultado: (m/z) = 397 (M+H)⁺.

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

Para uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN, Exemplo 3) (100 mg, 0,250 mmol) em DMF (2,5 ml), carregou-se azida de sódio (195 mg, 3,00 mmol) e cloreto de amónio (160 mg, 3,00 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 20 Watt para 150°C no microondas e mantida durante 5 minutos. Realizou-se uma extracção ácido-base e o produto foi extraído para EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido (48 mg, 43%). O produto bruto (39 mg, 0,088 mmol) foi dissolvido numa mistura 1:1 de DMF:acetona (5 ml), em seguida adicionaram-se bicarbonato de sódio (11,1 mg, 0,132 mmol) e iodeto de metilo (54,7 mg, 0,880 mmol) e a mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionou-se então EtOAc e a mistura reaccional foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por

cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)dibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$) (7 mg, 17%). Resultado: (m/z) 458 (M+H)⁺.

Exemplo 28, cis-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-[(hidroxiimino)etil]-10-metildibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 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-hexa-hidro-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%). Resultado: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Exemplo 29, (2 α ,4 α ,14b α)-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetildibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetilisoxazole-4-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 5, a partir de (**8**: $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$), para dar (2 α ,4 α ,14b α)-N-(7-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-4,10-dimetil-dibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-3,5-dimetilisoxazole-4-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$; $R_4 = \text{CH}_3$; $R_7 = \text{Cl}$) (15%). Resultado: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

Exemplo 30, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-5-metil-isoxazole-4-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_4\text{H}_4\text{NO}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 4, a partir de (**8**, $R_8 = \text{NO}_2$), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[*b, f*]pirido[1,2-*d*][1,4]diazepin-2-il)-5-metil-isoxazole-4-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{CO-C}_4\text{H}_4\text{NO}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (27%). Resultado: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 5, (8: R₈ = NO₂), para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida (**9**: R₂ = COC₃H₃N₂S; R₈ = NO₂) (72%). Resultado: (m/z) = 451 (M+H)⁺.

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

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 12, (9, R₂ = COCF₃, R₈ = Br), para dar cis-N-(8-(6-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (9: R₂ = COCF₃; R₈ = C₆H₃N₂) (58%). Resultado: (m/z) = 478 (M+H)⁺.

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

Para uma solução agitada de (**9**: R₂ = COCF₃; R₈ = CN) (391 mg, 0,980 mmol) e trietilamina (212 µL, 1,51 mmol) em etanol (5 ml), carregou-se cloridrato de hidroxilamina (102 mg, 1,47 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida para 80°C e mantida durante 24 horas. A mistura reaccional foi reduzida por evaporação rotativa, para dar um óleo que foi dissolvido em DCM e lavado com H₂O. Os orgânicos foram então secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida para dar um óleo (420 mg, 100%). O produto bruto (31 mg, 0,072 mmol) foi dissolvido em tolueno (1 ml), em seguida adicionaram-se então piridina (23 µL, 0,280 mmol) e cloreto de propionilo (12,5 µL, 0,140 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 120°C durante 2 horas. A mistura reaccional foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase

inversa para dar cis-N-[8-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d]-[1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}$) (6 mg, 18%). Resultado: (m/z) = 472 (M+H)⁺.

Exemplo 34, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido-[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-hidroxiopropanamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 5, a partir de (**8**: $R_8 = \text{NO}_2$). O composto isolado foi então tomado em EtOH e adicionou-se uma solução de NaOH a 8%. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A maior parte do EtOH foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se então H₂O e o produto foi extraído para DCM. Os orgânicos foram então lavados com salmoura saturada e secos (Na₂SO₄). Os orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2-hidroxiopropanamida (**9**: $R_2 = \text{COC}_2\text{H}_5\text{O}$; $R_8 = \text{NO}_2$) (49%). Resultado: (m/z) = 397 (M+H)⁺.

Exemplo 35, cis-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**, $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$; $R_9 = \text{Cl}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 3, a partir de (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_9 = \text{Cl}$), para dar cis-N-(9-cloro-8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**, $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$; $R_9 = \text{Cl}$) (60%). Resultado: (m/z) = 435 (M+H)⁺.

Exemplo 36, cis-N-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_7\text{N}_7\text{N}_2\text{O}_2$)

A uma solução agitada de (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CHO}_2$, Exemplo 4) (20 mg, 0,048 mmol) em DCM (0,5 ml) e DMF (2 gotas), adicionou-se uma solução de cloreto de oxalilo (6,8

μL , 0,078 mmol) em DCM (0,5 ml). A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o óleo resultante foi dissolvido em THF (0,5 ml). Adicionou-se então trietilamina (7,3 μL , 0,052 mmol) e a mistura reaccional foi arrefecida para 0°C. Adicionou-se então uma solução de 5-amino-2-metoxipiridina (6,5 mg, 0,052 mmol) em THF (0,5 ml) e a mistura reaccional foi deixada com agitação à temperatura ambiente durante 20 horas. A reacção foi neutralizada por adição de solução de NaHCO_3 em H_2O e o produto foi extraído para EtOAc, seco (Na_2SO_4) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido-[1,2-d][1,4]-diazepina-8-carboxamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_7\text{N}_7\text{N}_2\text{O}_2$) (39%). Resultado: (m/z) = 526 (M+H)⁺.

Exemplo 37, cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]-diazepina-8-carboxamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CH}_2\text{NO}$; $\text{R}_{14} = \text{CH}_3$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 1, a partir de (**8**: $\text{R}_8 = \text{CH}_2\text{NO}$; $\text{R}_{14} = \text{CH}_3$), para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]-diazepina-8-carboxamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$; $\text{R}_8 = \text{CH}_2\text{NO}$; $\text{R}_{14} = \text{CH}_3$) (19%). Resultado: (m/z) = 433 (M+H)⁺.

Exemplo 38, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-(2-hidroxiacetil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $\text{R}_2 = \text{CO-CF}_3$; $\text{R}_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$)

Para uma solução agitada de (**9**: 2- CF_3 ; 8- $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$) (660 mg, 1,58 mmol) em dioxano (20 ml), carregou-se uma solução de bromo (68,4 μL , 1,58 mmol) em Et_2O (5 ml), gota a gota. A mistura reaccional foi aquecida para 40°C durante 30 horas. A reacção foi neutralizada por adição de solução de NaHCO_3 em H_2O e o produto foi extraído para EtOAc, seco (Na_2SO_4) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar

(**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_2\text{BrO}$) (350 mg, 45%). O produto (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_2\text{BrO}$) (170 mg, 0,343 mmol) foi então dissolvido em EtOH/H₂O (85:15) (20 ml) e adicionou-se formato de sódio (140 mg, 2,058 mmol) em porções. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A reacção foi neutralizada por adição de solução de NaHCO₃ em H₂O e o produto foi extraído para EtOAc, seco (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-8-(2-hidroxiacetil)-10,14-dimetildibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]-acetamida (**9**: $R_2 = \text{CO-CF}_3$; $R_8 = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$) (46 mg, 31%). Resultado: (m/z) = 434 (M+H)⁺.

Exemplo 39, cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]-diazepina-8-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 36, a partir de (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CHO}_2$, Exemplo 4), para dar cis-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-N-propil-2-(2,2,2-trifluoroacetilamino)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepina-8-carboxamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$) (27%). Resultado: (m/z) = 461 (M+H)⁺.

Exemplo 40, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-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**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$)

Para uma solução agitada de (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{CN}$) (391 mg, 0,980 mmol) e trietilamina (212 µL, 1,51 mmol) em etanol (5 ml), carregou-se cloridrato de hidroxilamina (102 mg, 1,47 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida para 80°C e mantida durante 24 horas. A mistura reaccional foi reduzida por evaporação rotativa para dar um óleo que foi dissolvido em DCM e lavado com H₂O. Os orgânicos foram então secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida para dar um óleo (420 mg, 100%). O produto bruto (60 mg, 0,140 mmol) foi dissolvido em piridina (1 ml), adicionou-se cloreto de metoxiacetilo (25,5 µL, 0,280 mmol) e em seguida a mistura reaccional foi aquecida em refluxo durante 3 horas. A

mistura reaccional foi lavada com água, seca (Na_2SO_4) e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para dar cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-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%). Resultado: (m/z) = 488 (M+H)⁺.

Exemplo 41, cis-2,2,2-trifluoro-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(3-metoxipiridin-5-il)dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il]acetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita para 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-hexa-hidro-10-metil-8-(3-metoxipiridina-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%). Resultado: (m/z) = 483 (M+H)⁺.

Exemplo 42, cis-N-(12-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{NO}_2$; $R_{12} = \text{CN}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 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-hexa-hidro-10-metil-8-nitrodibenzo[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%). Resultado: (m/z) = 446 (M+H)⁺.

Exemplo 43, cis-N-(8,13-dibromo-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10,14-dimetildibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $R_2 = \text{COCF}_3$; $R_8 = \text{Br}$; $R_{13} = \text{Br}$; $R_{14} = \text{CN}$)

Este composto foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 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-hexa-hidro-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%). Resultado: (m/z) = 548 (M+H)⁺.

Exemplo 44, cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(piridin-4-il)-dibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-metanossulfonamida (**9**: $R_2 = S(O)_2CH_3$; $R_8 = 4-C_5H_4N$)

A uma solução agitada de (**8**; $R_8 = 4-C_5H_4N$) (200 mg, 0,54 mmol) em diclorometano (10 ml), adicionou-se trietilamina (81 μ L) e cloreto de metanossulfonilo (45 μ L), mantendo a temperatura a 0°C durante o decurso da adição. A mistura reaccional foi então agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A reacção foi neutralizada com água e lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica para dar cis-N-[1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-(piridin-4-il)-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)metanossulfonamida (**9**: $R_2 = S(O)_2CH_3$; $R_8 = 4-C_5H_4N$) (160 mg, 66%). Resultado: (m/z) = 449 (M+H)⁺.

Exemplo 45, cis-N-(1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metil-8-cianodibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]-diazepin-2-il)-N'metil-N'metoksiureia (**9**: $R_2 = CON(Me)OMe$, $R_8 = CN$)

A uma solução agitada de cis-N-(8-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-10-metildibenzo-[b,f]pirido[1,2-d][1,4]diazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (**9**: $R_2 = COCF_3$; $R_8 = CN$) (4,36 g, 10,9 mmol) em EtOH (72 ml), adicionou-se NaOH 2 N (19,2 ml). A mistura reaccional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, em seguida a mistura reaccional foi vertida sobre água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O, em seguida com salmoura saturada, depois seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto (**8**: $R_8 = CN$) (3,04 g, 92%). Resultado: (m/z) = 305 (M+H)⁺.

A uma solução agitada de (**8**: $R_8 = CN$) (200 mg, 0,658 mmol) em EtOAc (8 ml), adicionou-se uma quantidade catalítica de carvão activado e cloroformato de triclorometilo (94,8 μ L, 0,197 mmol). A mistura reaccional foi agitada em refluxo durante 2 horas. A mistura reaccional foi filtrada sobre dicalite e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto (**8**: isocianato na posição 2 (NCO), $R_8 = CN$) (217 mg, 100%). Resultado: (m/z) = 331 (M+H)⁺.

A uma solução agitada de (**8**: (NHR2 = NCO, R₈ = CN) (54 mg, 0,164 mmol) em EtOAc (10 ml), foi adicionada uma solução de cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (80 mg, 0,197 mmol) com trietilamina (23,7 µl, 0,197 mmol) em EtOAc (5 ml). A mistura reaccional foi agitada a 50°C durante 2 dias e em seguida vertida em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O e salmoura saturada, em seguida seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para dar, após purificação, (**9**: R₂ = CON(Me)OMe, R₈ = CN) (5,9 mg, 9,2%). Resultado: (m/z) = 392 (M+H)⁺.

Exemplo 46, Actividade de ligação do receptor de glucocorticóides

A afinidade dos compostos foi avaliada utilizando um kit de Ensaio de Competição do Receptor de Glucocorticóides (PanVera®). Os componentes do kit foram descongelados desde -80°C sobre gelo (Fluormone GS1, GR humano recombinante (GR)) ou à temperatura ambiente (tampão de avaliação de GR, péptido de estabilização e DTT). Os compostos de ensaio a 10 mM foram diluídos manualmente para 20 µM e depois diluídos em série para um intervalo de concentração final de 10 µM a 0,1 nM utilizando o BioMek 2000 (Beckman-Coulter) para uma placa de 384 poços de paredes pretas (Matrix technologies). Na ordem seguinte: fluormone GS1 (concentração final de 1 nM) é adicionado a todos os poços excluindo os poços de tampão de controlo, GR (concentração final de 4 nM) é adicionado a todos os poços excepto mínimo e poços de tampão de controlo, cortisol (concentração final de 10 µM) é adicionado aos poços de controlo de fluormone GS1 apenas, tampão é adicionado a todos os poços até um volume final de 40 µl. A placa é coberta e incubada à temperatura ambiente com agitação durante 90 minutos. Foram realizadas leituras utilizando o Analyst (LJL) no modo de leitura de polarização por fluorescência. A razão MilliP é calculada a partir de leituras cps obtidas em modo paralelo e perpendicular. O efeito percentual do ligando ligado é calculado a cada concentração e as curvas de dose resposta são representadas permitindo o cálculo de EC₅₀. Este é comparado com o padrão conhecido (11β,17β-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (No. CAS 189035-07-2), EC₅₀ = 10⁻⁸M). Todos os compostos exemplificados tinham actividades de ligação <2×10⁻⁸M.

Exemplo 47, Respostas funcionais *in vitro*

Para quantificar a capacidade dos compostos para inibir a expressão do gene inflamatório *in vitro*, as respostas dos compostos foram avaliadas na linha de células humanas U2OS que foi transfectada de forma estável com ADN de GR humano recombinante. As células U2OS foram estimuladas com TNF α e IFN γ que levam à secreção de MCP-1 no sobrenadante. A secreção de MCP-1 foi quantificada indirectamente pela utilização de dois anticorpos anti-MCP-1-humano, um marcado com o doador fluorescente Európio, o segundo marcado com o aceitador fluorescente Alociocianina (APC). A secreção de MCP-1 no sobrenadante é quantificada por medição do comprimento de onda de emissão da APC (665 nm) quando o Európio é excitado a 340 nm. A capacidade dos compostos (prednisolona ou compostos de acordo com a fórmula I) para inibir a expressão de MCP-1 foi quantificada e os valores de EC₅₀ foram calculados. Os Exemplos 1, 2, 10, 11 e 14-24 revelaram um EC₅₀ de 0,2-2 nM, enquanto que o valor encontrado para prednisolona foi de 2 nM.

Exemplo 48, Actividade anti-inflamatória *in vivo*.

A potência dos compostos para inibir a inflamação pode ser quantificada num modelo no qual ratinhos foram tratados com lipopolissacárido (LPS). Os efeitos anti-inflamatórios foram quantificados como inibição de TNF α induzida por LPS (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection & Immunity*, 60; 976-982 (1992)). Os ratinhos foram tratados i.p. com 0,5 mg/kg de LPS. Os compostos de prednisolona ou de acordo com a fórmula I, foram doseados sistemicamente por administração oral ou subcutânea 1 hora antes da indução com LPS. 1½ horas após a indução com LPS, foi recolhido soro e os ratinhos foram sacrificados. Os níveis de TNF α no soro foram quantificados utilizando um kit ELISA disponível comercialmente, de acordo com as descrições do fornecedor. Ambos a prednisolona, assim como os compostos de acordo com os exemplos 2-7 e 31 inibiram de forma dependente da dose o TNF α (ED50: 0,5-20 mg/kg, em comparação com 0,5 para a prednisolona).

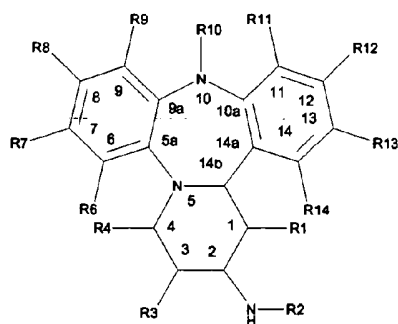
Exemplo 49, Actividade anti-artrítica in vivo

A capacidade dos compostos para inibir a artrite pode ser ensaiada num modelo de Artrite Induzida por Colagénio tipo II em ratinhos (D.E. Trentham *et al.*, *J Exp Med* 146; 857-868 (1977). Neste modelo, ratinhos DbA/1 macho são imunizados e desafiados (após 3 semanas) com Colagénio. A artrite é classificada em termos de inchamento das patas. Os ratinhos que desenvolveram artrite são tratados durante 3 semanas com prednisolona ou com compostos de acordo com a fórmula I, oralmente ou subcutaneamente (modelo terapêutico). Em alternativa, o tratamento com prednisolona ou com compostos de acordo com a fórmula I, oralmente ou subcutaneamente, tem início antes do estabelecimento da artrite (modelo semi-terapêutico). Tanto no modelo terapêutico como no semi-terapêutico o desenvolvimento adicional de artrite é classificado em termos de inchamento da pata 3 vezes por semana. Ao fim de 3 semanas, os ratinhos são sacrificados. A potência dos compostos para inibir a artrite é quantificada como a capacidade de inibição do inchamento da pata. Tanto a prednisolona como os exemplos (exemplos 2-5) ensaiados (a uma dose de 10 ou 20 mg/kg) conseguem inibir significativamente a artrite.

Lisboa, 2009-04-01

opcionalmente com halogéneo, O-alquilo(1-6C), (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C) ou halogéneo; cicloalquilo(3-6C); alcoxi(1-6C), alceniloxi(1-6C); ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C), NH_2 , -NHalquilo(1-6C) ou -NH(hetero)arilo; e R_{21} é H ou alquilo(1-6C).

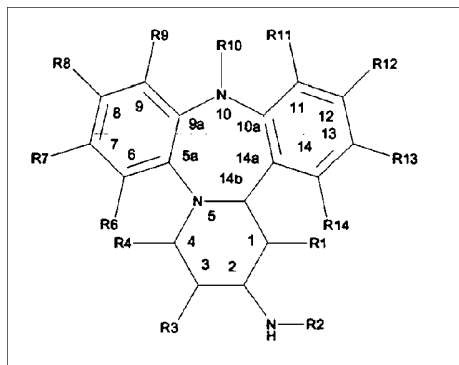
A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas que compreendem os ditos compostos e à utilização desses derivados para modular a actividade do receptor de glucocorticóides.



(I)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a Fórmula geral I:



Fórmula I

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

R₁ é H ou alquilo(1-4C);

R₂ é -C(O)R₁₅ ou -SO₂R₁₅;

R₃ é H, alquilo(1-4C) ou -OR₁₆;

R₄ é H, alquilo(1-4C) ou -OR₁₆;

R₆ é H ou -C(H)NOR₁₆;

R₇ é H, halogéneo ou ciano;

ou R₇ é alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C), todos três substituídos opcionalmente com OH, halogéneo ou NH₂;

ou R₇ é -C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, -C(O)OR₁₆ ou -C(O)R₁₆;

R₈ é H, ciano, halogéneo ou nitro;

ou R₈ é alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C) ou -O-alquilo(1-6C), todos substituídos opcionalmente com amino, hidroxilo ou halogéneo;

ou R₈ é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, halogéneo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) ou alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C);

ou R₈ é C(H)NOR₁₆-C(O)NHR₁₇, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, -NHS(O)₂R₂₁ ou alquil(1-4C)NOR₂₁;

R₉ é H, halogéneo, ciano ou alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com halogéneo;

R₁₀ é H ou alquilo(1-4C);

R₁₁ é H;

R₁₂ é H, ciano ou alquilo(1-4C);

R₁₃ é H, alquilo(1-4C), halogéneo ou formilo;

R₁₄ é H, halogéneo, ciano, alquilo(1-4C) alcenilo(2-6C), C(O)R₂₁ ou (hetero)arilo;

R₁₅ é H;

ou R₁₅ é alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C), -O-alquilo(2-6C), -O-alcenilo(2-6C) ou -O-alcinilo(2-6C), todos substituídos opcionalmente com um ou mais OH, halogéneo, ciano ou (hetero)arilo;

ou R₁₅ é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C), halogéneo, ciano, nitro ou amino;

ou R₁₅ é NH₂, dialquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)alcoxi(1-4C)-amina, alquil(1-4C)tioalquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C);

cada R₁₆ independentemente é H, alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C);

R₁₇ é H, alcoxi(1-4C) ou cicloalquilo(3-6C);

ou R₁₇ é alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com halogéneo;

ou R₁₇ é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C);

R₁₈ é H, NH₂, C(O)R₂₁ ou -S-alquilo(1-4C);

ou R₁₈ é alquilo(1-4C) substituído opcionalmente com OH, halogéneo ou ciano;

R₁₉ é H ou alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com OH ou halogéneo; e

R₂₀ é H; alquilo(1-6C) ou alcenilo(2-6C), ambos substituídos opcionalmente com halogéneo,

-O-alquilo(1-6C), ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C) ou halogéneo;

ou R₂₀ é cicloalquilo(3-6C), alcoxi(1-6C), alcenil(1-6C)oxi;

ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C), NH₂, NHalquilo(1-6C) ou NH(hetero)arilo);

cada R₂₁ independentemente é H ou alquilo(1-6C).

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R₇ é H ou halogéneo ou OR₁₆.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1-2, em que R₇ é H.

4. Composto de acordo com as reivindicações 1-3, em que R₁₀ é metilo.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1-4, em que cada R_{16} é independentemente H ou alquilo(1-6C).

6. Composto de acordo com as reivindicações 1-5, em que R_2 é $C(O)R_{15}$.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1-6, em que R_{15} é alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com halogéneo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que R_{15} é trifluorometilo.

9. Composto de acordo com as reivindicações 1-8, em que cada R_{21} é independentemente alquilo(1-4C).

10. Composto de acordo com as reivindicações 1-8, em que R_8 é H, halogéneo, ciano, nitro, $C(O)R_{18}$, ou $-NHC(O)R_{20}$; ou R_8 é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C) ou (hetero)arilo).

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R_8 é H, ciano, piridilo ou nitro.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11 para utilização em terapia.

13. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1-11, ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para a produção de um medicamento para pacientes necessitados de modulação do receptor de glucocorticóides.

14. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1-11, ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças imunológicas e inflamatórias.

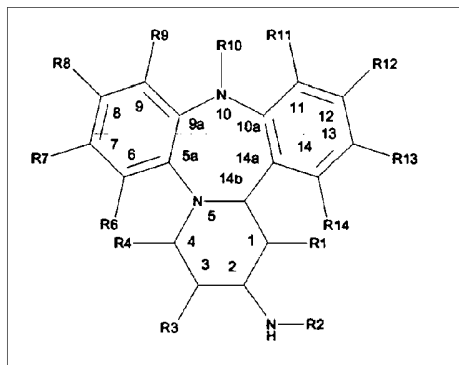
15. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1-11, ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para a produção de um

medicamento no campo da reumatologia, hematologia, pulmonologia, dermatologia, gastroenterologia, endocrinologia, neurologia ou nefrologia.

Lisboa, 2009-04-01

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a Fórmula geral I:



Fórmula I

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

R₁ é H ou alquilo(1-4C);

R₂ é -C(O)R₁₅ ou -SO₂R₁₅;

R₃ é H, alquilo(1-4C) ou -OR₁₆;

R₄ é H, alquilo(1-4C) ou -OR₁₆;

R₆ é H ou -C(H)NOR₁₆;

R₇ é H, halogéneo ou ciano;

ou R₇ é alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C), todos três substituídos opcionalmente com OH, halogéneo ou NH₂;

ou R₇ é -C(H)NOR₁₆, -OR₁₆, -C(O)OR₁₆ ou -C(O)R₁₆;

R₈ é H, ciano, halogéneo ou nitro;

ou R₈ é alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C) ou -O-alquilo(1-6C), todos substituídos opcionalmente com amino, hidroxilo ou halogéneo;

ou R₈ é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, halogéneo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) ou alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C);

ou R₈ é C(H)NOR₁₆-C(O)NHR₁₇, -C(O)R₁₈, -C(O)OR₁₉, -NHC(O)R₂₀, -NHS(O)₂R₂₁ ou alquil(1-4C)NOR₂₁;

R₉ é H, halogéneo, ciano ou alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com halogéneo;

R₁₀ é H ou alquilo(1-4C);

R₁₁ é H;

R₁₂ é H, ciano ou alquilo(1-4C);

R₁₃ é H, alquilo(1-4C), halogéneo ou formilo;

R₁₄ é H, halogéneo, ciano, alquilo(1-4C) alcenilo(2-6C), C(O)R₂₁ ou (hetero)arilo;

R₁₅ é H;

ou R₁₅ é alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C), alcinilo(2-6C), -O-alquilo(2-6C), -O-alcenilo(2-6C) ou -O-alcinilo(2-6C), todos substituídos opcionalmente com um ou mais OH, halogéneo, ciano ou (hetero)arilo;

ou R₁₅ é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C), halogéneo, ciano, nitro ou amino;

ou R₁₅ é NH₂, dialquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)alcoxi(1-4C)-amina, alquil(1-4C)tioalquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C);

cada R₁₆ independentemente é H, alquilo(1-6C), alcenilo(2-6C) ou alcinilo(2-6C);

R₁₇ é H, alcoxi(1-4C) ou cicloalquilo(3-6C);

ou R₁₇ é alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com halogéneo;

ou R₁₇ é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C);

R₁₈ é H, NH₂, C(O)R₂₁ ou -S-alquilo(1-4C);

ou R₁₈ é alquilo(1-4C) substituído opcionalmente com OH, halogéneo ou ciano;

R₁₉ é H ou alquilo(1-6C), substituído opcionalmente com OH ou halogéneo; e

R₂₀ é H; alquilo(1-6C) ou alcenilo(2-6C), ambos substituídos opcionalmente com halogéneo,

-O-alquilo(1-6C), ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C) ou halogéneo;

ou R₂₀ é cicloalquilo(3-6C), alcoxi(1-6C), alcenil(1-6C)oxi;

ou (hetero)arilo, substituído opcionalmente com alquilo(1-4C)), NH₂, NHalquilo(1-6C) ou NH(hetero)arilo);

cada R₂₁ independentemente é H ou alquilo(1-6C).

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R₇ é H ou halogéneo ou OR₁₆.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1-2, em que R₇ é H.

4. Composto de acordo com as reivindicações 1-3, em que R₁₀ é metilo.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1-4, em que cada R_{16} é independentemente H ou alquilo(1-6C).

6. Composto de acordo com as reivindicações 1-5, em que R_2 é $C(O)R_{15}$.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1-6, em que R_{15} é alquilo(1-4C), substituído opcionalmente com halogéneo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que R_{15} é trifluorometilo.

9. Composto de acordo com as reivindicações 1-8, em que cada R_{21} é independentemente alquilo(1-4C).

10. Composto de acordo com as reivindicações 1-8, em que R_8 é H, halogéneo, ciano, nitro, $C(O)R_{18}$, ou $-NHC(O)R_{20}$; ou R_8 é (hetero)arilo, substituído opcionalmente com ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C) ou (hetero)arilo).

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R_8 é H, ciano, piridilo ou nitro.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11 para utilização em terapia.

13. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1-11, ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para a produção de um medicamento para pacientes necessitados de modulação do receptor de glucocorticóides.

14. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1-11, ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças imunológicas e inflamatórias.

15. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1-11, ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para a produção de um

medicamento no campo da reumatologia, hematologia, pulmonologia, dermatologia, gastroenterologia, endocrinologia, neurologia ou nefrologia.

Lisboa, 2009-04-01