

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 189**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2014 PCT/US2014/018820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14134232**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2014 E 14712815 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2961748**

54 Título: **Compuestos de carbazol útiles como inhibidores del bromodominio**

30 Prioridad:

27.02.2013 US 201361769996 P
26.02.2014 US 201414190477

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2018

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

POSS, MICHAEL A.;
TORTOLANI, DAVID R.;
DODD, DHARMPAL S.;
MUSSARI, CHRISTOPHER P.;
TOKARSKI, JOHN S.;
GAVAI, ASHVINIKUMAR V.;
ZHAO, YUFEN;
DELUCCA, GEORGE V.;
O'MALLEY, DANIEL;
NORRIS, DEREK J.;
GILL, PATRICE;
QUESNELLE, CLAUDE A. y
HAN, WEN-CHING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 669 189 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 de carbazol útiles como inhibidores del bromodominio

- 5 La presente solicitud reclama prioridad sobre la solicitud provisional de EE.UU. N.º 611769.996 presentada el 27 de febrero de 2013.

Campo de la invención

- 10 La invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

- 15 Los genomas de los organismos eucarióticos están muy organizados dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas de ADN dúplex se envuelven alrededor de un octómero de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime después mediante la acumulación y el pliegue de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina muy condensada. Son posibles numerosos estados de condensación diferentes y la rigidez de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular.
- 20 Recientemente se ha apreciado que los moldes de cromatina forman un conjunto fundamentalmente importante de mecanismos de control génico denominado regulación epigenética. Al conferir una amplia gama de modificaciones químicas específicas a las histonas y del ADN (tal como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación y SUMOilación), los reguladores epigenéticos modulan la estructura, la función y la accesibilidad de nuestro genoma, ejerciendo de este modo un gran impacto en la expresión génica.

- 25 La acetilación de la histona normalmente está más asociada a la activación de la transcripción genética, debido a que la modificación afloja la interacción del ADN y el octámero de histona mediante el cambio de la electrostática. Además de este cambio físico, las proteínas específicas se unen a los residuos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios pequeños (de aproximadamente 110 aminoácidos) distintos dentro de las proteínas, que se unen a los residuos de lisina acetilados habitualmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Hay una familia de alrededor de 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios y tienen una gama de funciones dentro de la célula. La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, que aumenta la especificidad de la interacción.
- 30
- 35

- Se ha señalado que BRD2 y BRD3 se asocian con histonas a lo largo de genes transcritos activamente y pueden estar implicados en facilitar la elongación de la transcripción (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30(1):51-60), mientras que BRD4 parece estar involucrado en el reclutamiento del complejo pTEF- $\text{I}3$ a genes inducibles, lo que da lugar a la fosforilación de la ARN polimerasa y al aumento de la producción de la transcripción (Hargreaves et al, Cell, 2009 138(1): 1294-145). Se ha indicado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de aspectos del ciclo celular y se ha demostrado que permanecen en complejos con los cromosomas durante la división celular, lo que sugiere un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus utilizan estas proteínas para unir sus genomas a la cromatina de la célula huésped, como parte del proceso de replicación viral (You et al Cell, 2004 117(3):349-60).
- 40
- 45

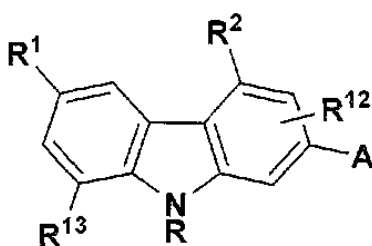
- Los artículos recientes relacionados con este objetivo incluyen Prinjha et al., Trends in Pharmacological Sciences, marzo de 2012, Vol. 33, n.º 3, págs. 146-153; Conway, ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 691-694 y Hewings et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 9393-9413.
- 50

Los inhibidores BET de molécula pequeña que se ha indicado que están en desarrollo incluyen GSK-525762A, OTX-015 así como otros de la University of Oxford y Constellation Pharmaceuticals Inc.

- Se han identificado cientos de efectores epigenéticos, muchos de los cuales son proteínas de unión a la cromatina o enzimas modificadoras de la cromatina. Estas proteínas se han asociado con diversos trastornos, tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer. Por lo tanto, estos compuestos que inhiben la unión de un bromodominio con sus proteínas acetiladas análogas, prometen nuevos enfoques en el tratamiento de una serie de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias y en el tratamiento de varios tipos de cáncer.
- 55
- 60

Sumario de la invención

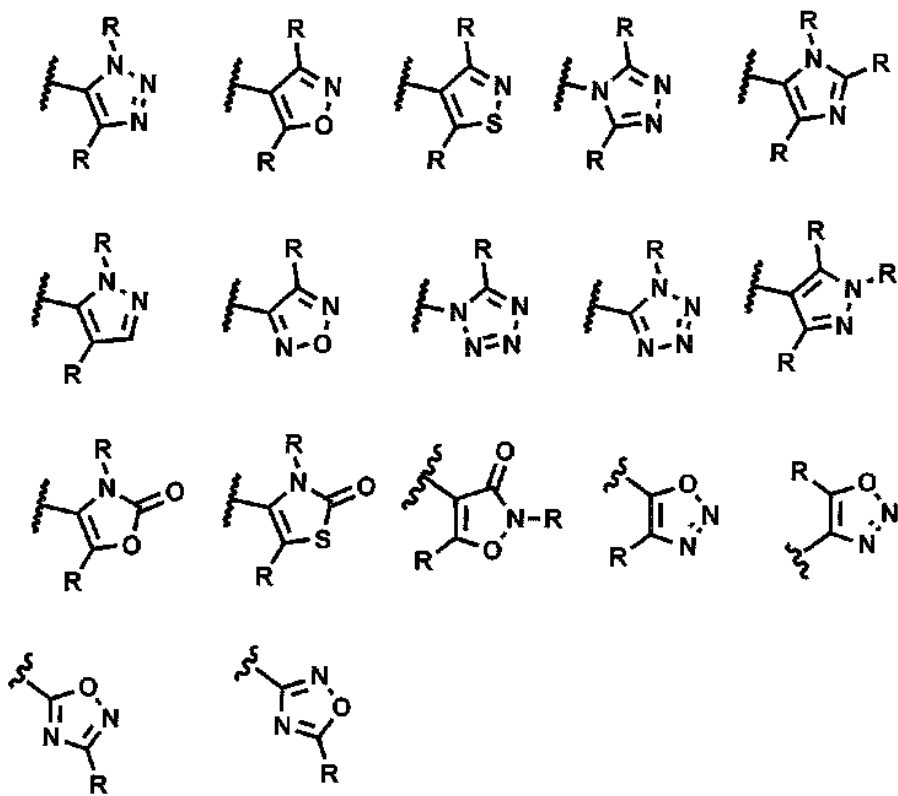
En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de the formula



(III)

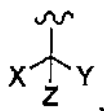
en la que:

5 A es



;

10 R es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido o alquilo (C₁-C₆)-OCO- opcionalmente sustituido; o R es



15 en el que

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

20 Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -OCONR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴ o -NR⁶SO₂R⁴;

25 R¹ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈)-SO₂- opcionalmente sustituido o heterociclilo-CO- opcionalmente sustituido;

R² es H, -CN, -COOH o -CONR⁷R⁸;

R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido; o R³ y R⁴ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C₄-C₈);

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

o R⁷ y R⁸ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C₄-C₈);

R¹² es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R¹³ es hidrógeno, halógeno, -CN, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -NHSO₂R⁷ o -SO₂R⁷;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido; con la condición de que solo uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno;

y/o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. En particular, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio.

40 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de bromodominio.

45 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por proteína que contiene bromodominio en un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

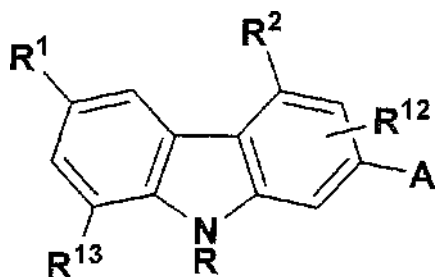
Breve descripción de los dibujos

50 La invención se ilustra haciendo referencia a los dibujos adjuntos descritos a continuación.

La Figura 1 muestra la eficacia antitumoral del Ejemplo 185 contra el carcinoma de pulmón microcítico humano H187.

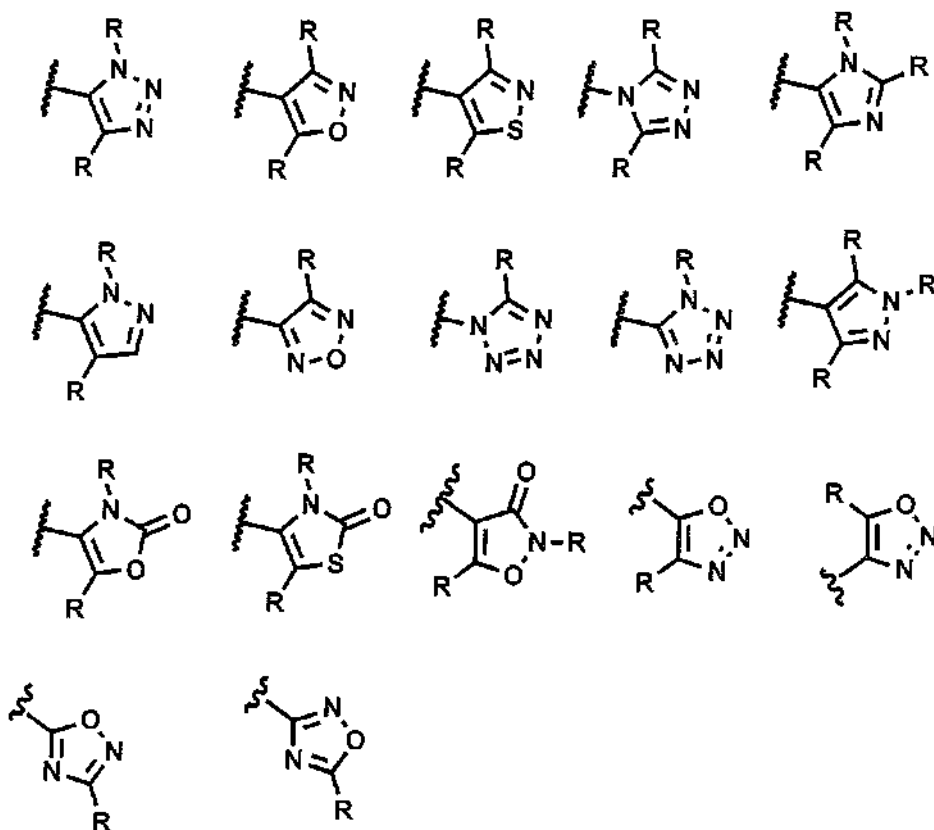
Descripción detallada de la invención

55 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de the formula

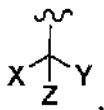


(III)

A es



5 R es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido o alquilo (C₁-C₆)-OCO- opcionalmente sustituido; o R es



10 en el que

15 X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
 Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -OCONR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴ o -NR⁶SO₂R⁴;

20 R¹ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈)- CO- opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈)-SO₂- opcionalmente sustituido o heterociclilo-CO- opcionalmente sustituido;

- R² es H, -CN, -COOH o -CONR⁷R⁸;
- R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido; o R³ y R⁴ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C₄-C₈);
- R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilarilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₅)-SO₂-, opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido; o R⁷ y R⁸ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C₄-C₈);
- R¹² es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- R¹³ es hidrógeno, halógeno, -CN, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -NHSO₂R⁷ o -SO₂R⁷;
- R¹⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido; con la condición de que solo uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de entre los ejemplos ilustrados dentro del ámbito del primer aspecto o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo.
- En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores.
- 35 Una realización de la invención proporciona compuestos en los que A es isoxazol opcionalmente sustituido, preferiblemente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆.
- Una realización de la invención proporciona compuestos en los que R¹ es heterociclil-CO- opcionalmente sustituido.
- 40 Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R¹ es cicloalquilo (C₃-C₈) -CO- opcionalmente sustituido.
- Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R¹ es cicloalquilo (C₃-C₈) -SO₂- opcionalmente sustituido.
- 45 Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R¹ es alquilo C₁-C₆-SO₂- opcionalmente sustituido.
- 50 Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
- Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
- Otra realización de la invención proporciona compuestos que cuando R es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, los sustituyentes son dos grupos arilo, tales como fenilo.
- 55 Otra realización de la invención proporciona compuestos que cuando R es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, los sustituyentes son un grupo arilo y un grupo heterociclo.
- Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R es cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido.
- 60 Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R es arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido.
- 65 Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R es bencilo opcionalmente sustituido.

Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R es alquilo C₁-C₆-SO₂- opcionalmente sustituido.

5 Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R es alquilo C₁-C₆-OCO- opcionalmente sustituido.

Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R² es -CONR⁷R⁸, en la que R⁷ y R⁸ son, preferentemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

10 Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R² es COOH.

Otra realización de la invención proporciona compuestos en los que R² es -CN.

En otra realización, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ ≤ 7,5 μM.

15 En otra realización, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ ≤ 500 nM

En otra realización, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ ≤ 50 nM.

20 En otra realización, se desvelan los siguientes compuestos de la invención:

- 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9-etil-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-propil-9H-carbazol;
 25 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-metilpropil)-9H-carbazol;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-fluoroetil)-9H-carbazol;
 9-(2,2-difluoroetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol;
 30 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-feniletal)-9H-carbazol;
 9-[(2-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 9-[(4-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 9-[(3-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 35 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(3-metoxifenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-metoxifenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-fluorofenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(3-fluorofenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol;
 40 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-metilfenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(3-metilfenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-metilfenil)metil]-9H-carbazol;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9-(metilsulfonil)-9H-carbazol;
 45 9-benzoil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclobutilmetil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 50 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 55 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 60 9-[(2-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 9-[(3-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 9-[(4-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 65 9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-

- carboxamida;
 9-[(4-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(pirimidin-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 5 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1-fenilettil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-metoxifenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,3-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 10 9-[(2,5-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 15 9-[(3-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 20 9-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-N,3-N-dimetil-9H-carbazol-3,5-dicarboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-etilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 25 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-metilacetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-metilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(1,4-oxazepano-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2S)-2-metilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 30 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3R)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-6-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R)-2-metilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 35 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroacetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(pirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 40 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-(azetidina-1-carbonil)-9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 45 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3,3-dimetilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9H-carbazol-3,5-dicarboxamida;
 50 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4,4-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-6-(3,3-difluoroacetidina-1-carbonil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(2,6-difluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(((3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3 S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 55 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9-[(2-metoxifenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 60 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9-(1-fenilettil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(1-fenilettil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroacetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroacetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 65 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroacetidina-1-carbonil)-9-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-9H-carbazol-4-

- carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[1-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclobutilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 5 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[1-(4-fluorofenil)etil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-clorobencil)-6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 10 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletel)-9H-carbazol-4-carboxamida, en configuración racémica;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletel)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 1;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletel)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 2;
 15 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-clorobencil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 20 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(3-fluorofenil)metil]-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 25 9-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,3-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 30 9-[(4-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 35 9-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[1-(4-fluorofenil)etil]-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 40 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9-(1-feniletel)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclobutilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 45 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N,N-dimetil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9-(1-feniletel)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N,N-dimetil-9-(1-feniletel)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 50 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo;
 9-(4-fluorobencil)-2-(3-metil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-fluorobencil)-2-(5-metil-4-isoxazolil)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-N-propil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 55 N-ciclopropil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N-etil-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-N-(propan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 60 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-N-(2-metilpropil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4,6-bis(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol;
 9-Bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 65 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(N-metilacetamido)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N-metil-6-(N-metilacetamido)-9H-carbazol-4-carboxamida;

- 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N-metil-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida;
6-(acetil(2-fluoroetil)amino)-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
6-amino-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-fluoroetilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida;
5 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2-hidroxi)etil]amino]-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-6-[(cianometil)amino]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-6-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-6-[bis(2-hidroxi)etil]amino]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(dimetilamino)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
10 6-acetamido-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-metanosulfonamido-9H-carbazol-4-carboxamida;
N-[9-bencil-5-carbamoil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il]carbamoato de metilo;
9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(oxane-4-amido)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(morfolina-4-carbonil)amino]-9H-carbazol-4-carboxamida;
15 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(dimetilcarbamoil)amino]-9H-carbazol-4-carboxamida
9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(metilcarbamoil)amino]-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-6-ciclopentanoamido-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
20 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
25 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-(2,5-difluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
30 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
35 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
40 9-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-
carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
45 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-hidroxi-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 1;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 2;
50 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo;
9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
55 ácido 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxílico;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
9-bencil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N~2~metoxi-N~2~-metil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida;
9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
60 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato;
5-carbamoil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxílico;
5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxamida;
7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-N~2~,N~2~-dimetil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida;
65 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;

- 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent. A;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent. B;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-[2-(trifluorometil)fenil]butil]-9H-carbazol-4-
 5 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-[2-(trifluorometil)fenil]butil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 9-[1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 9-[1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 10 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 15 9-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 20 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(3-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(3-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 25 9-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 (dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent.
 30 A;
 (dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent.
 B;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida,
 Ent. A;
 35 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida,
 Ent. B;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. A;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 40 carboxamida, Ent. B;
 rel-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[[1R,2S,4S]-2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-
 9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 45 carboxamida, Ent. A;
 9-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. B;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(propan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 50 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. A;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. B;
 2-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-
 55 carboxamida, Ent. A;
 2-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. B;

y/o sales, tautómeros o estereoisómeros de los mismos.

60

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

65

En otra realización, la invención proporciona un proceso para producir un compuesto de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la actividad de un trastorno mediado por una proteína que contiene bromodominio en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente al menos un compuesto de la invención.

10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento y/o profilaxis de varios tipos de cáncer, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento y/o profilaxis de varios tipos de cáncer, incluyendo sin limitaciones, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.

20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento y/o profilaxis de varios tipos de cáncer, incluyendo sin limitaciones, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama triple negativo, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de páncreas, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T o LLA.

25 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir una proteína que contiene bromodominio que comprende poner en contacto dicha proteína con cualquier compuesto de ejemplo o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 III. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los compuestos de la invención son inhibidores de bromodominio y tienen una potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades y afecciones para las cuales está indicado un inhibidor del bromodominio.

40 En una realización se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección, para la que está indicado un inhibidor de bromodominio, en un sujeto que lo necesite que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de una afección autoinmunitaria y/o inflamatoria crónica, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En una realización más se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En una realización, el sujeto que lo necesita es un mamífero, en particular, un ser humano.

Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones relacionadas con inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, el metabolismo de los lípidos, fibrosis y en la prevención y tratamiento de infecciones víricas.

60 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias y autoinmunitarias crónicas, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades ampollas de la piel, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes tipo I y rechazo agudo de órganos trasplantados.

- 5 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas, tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis, incluida la nefritis lúpica, vasculitis con afectación orgánica, tal como glomerulonefritis, vasculitis, incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu y rechazo agudo de órganos trasplantados.
- 10 Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuesta inflamatorias a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome de sepsis, septicemia, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de la dificultad respiratoria en adultos), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, paludismo, SRIS asociado con infecciones virales, tales como gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus.
- 15 Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con la lesión por isquemia-reperusión, tal como el infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (accidente cerebrovascular), síndromes coronarios agudos, lesión renal por reperusión, trasplante de órganos, injerto de derivación de arterias coronarias, procedimientos de derivación cardiopulmonar y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o periférica.
- 20 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos a través de la regulación de APO-A1, tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.
- 25 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas como la fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.
- 30 Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas, tales como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus, virus de la viruela y otros virus de ADN.
- 35 Los inhibidores de bromodominio también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluidos carcinomas hematológicos, epiteliales, incluido de pulmón, de mama y de colon, carcinomas de línea media, tumores mesenquimatosos, hepáticos, renales y neurológicos.
- 40 En una realización, la enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor del bromodominio se selecciona de enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo importante, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de SRIS, el inicio del shock, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, insuficiencia renal aguda, hepática, cardíaca y lesión y mortalidad gastrointestinal. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o SDMO (síndrome de disfunción multiorgánica). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o aguda o crónica. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.
- 45 En una realización, la enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor del bromodominio se selecciona de infecciones y reactivaciones del herpes simple, aftas, infecciones y reactivaciones del herpes zoster, viruela aviar, herpes, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluida enfermedad respiratoria aguda, e infecciones por virus de la viruela, tal como la viruela bovina y la viruela y el virus de la peste porcina africana.
- 50 Se entiende que la expresión "enfermedades o afecciones para las que está indicada un inhibidor del bromodominio" incluye cualquiera o todos los estados patológicos anteriores.
- 55 En una realización, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 Si bien es posible que para su uso en terapia, se pueda administrar un compuesto de la invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, como propio compuesto, habitualmente se presenta como una composición farmacéutica.
- 65 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son las

que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Por consiguiente, dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria (para administración más de una vez al día), como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo.

Tipos de cáncer que pueden tratarse con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitaciones, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres de colon, cáncer de sangre, cáncer de pulmón y cáncer de huesos. Los ejemplos de estos tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma de intestino, tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma de lengua, carcinoma de las glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma de tiroides medular, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de ovarios, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma testicular, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia/linfoma de células T de adultos, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma corioideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

Además de los defectos de apoptosis que se encuentran en los tumores, se considera que los defectos en la capacidad para eliminar las células autorreactivas del sistema inmune debido a la resistencia a la apoptosis desempeñan un papel clave en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan porque las células del sistema inmunológico producen anticuerpos contra sus propios órganos y moléculas o atacan directamente a los tejidos, lo que da como resultado la destrucción de estos últimos. Un fallo de dichas células autorreactivas para experimentar apoptosis conduce a la manifestación de la enfermedad. Se han identificado defectos en la regulación de la apoptosis en enfermedades autoinmunitarias, tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria proporcionando a un paciente que lo necesite un compuesto o composición de la presente invención. Los ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero sin limitaciones, enfermedades de colágeno, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sharp, síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (de Morbus Wegener) y síndrome de Sjogren, enfermedades renales, tales como el síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progresión rápida y glomerulonefritis membrano-proliferativa de tipo II, enfermedades neuroendocrinas, tales como la diabetes mellitus de tipo I, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis- distrofia ectodérmica (APECED), paratiroidismo autoinmunitario, anemia perniciosa, insuficiencia gonadal, enfermedad de Morbus Addison idiopática, hipertireosis, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, enfermedades de la piel, tales como pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, herpes gestacional, epidermolisis ampollosa y eritema multiforme mayor, enfermedades hepáticas, tales como cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmunitario, hepatitis autoinmunitaria de tipo I, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2, colangitis esclerosante primaria, enfermedades neuronales, tales como esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barre (síndrome de Muller-Fischer), síndrome del hombre rígido, degeneración cerebelosa, ataxia, opsoclon, neuropatía sensorial y acalasia, enfermedades de la sangre, tal como anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática (Morbus Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunitarias asociadas, tales como SIDA, paludismo y enfermedad de Chagas.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de forma individual o en combinación o administración conjunta con otros agentes terapéuticos o radioterapia. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la invención se administran conjuntamente con radioterapia o un segundo agente terapéutico con actividad citostática o antineoplásica. Los compuestos de quimioterapia citostática adecuados incluyen, pero sin limitaciones, (i) antimetabolitos; (ii) agentes de fragmentación de ADN, (iii) agentes de reticulación de ADN, (iv) agentes de intercalación (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, (vi) venenos para la topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecán; (vii) venenos para la topoisomerasa II, (viii) agentes dirigidos a microtúbulos, (ix) inhibidores de quinasas (x) otros agentes en investigación (xi) hormonas y (xii) antagonistas de hormonas. Se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con cualquier agente conocido que caiga dentro de las 12 clases anteriores, así como cualquier agente futuro que se encuentre actualmente en desarrollo. En particular, se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con los estándares de cuidado actuales así como también con los que evolucionan en el futuro previsible. Las dosis y regímenes de dosificación específicos se basarían en el conocimiento en evolución de los médicos y la habilidad

general en la materia.

- Se entiende que la terapia de combinación abarca la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra a un tiempo diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. Se puede lograr una administración sustancialmente simultánea, por ejemplo, administrando al sujeto una única forma de dosificación que tenga una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples formas de dosificación únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier ruta apropiada que incluye, pero sin limitación, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o mediante diferentes vías. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar mediante inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa. Terapia de combinación también abarca la administración de los agentes terapéuticos tal como se han descrito en lo que antecede, en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamientos mecánicos). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede realizarse a cualquier hora adecuada siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos adecuados, todavía se consigue el efecto beneficioso cuando el tratamiento no farmacológico se elimina de forma temporal de la administración de los agentes terapéuticos, quizá durante días o incluso semanas.
- La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin separarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

IV. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

- La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención, formulados juntos con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente. Como se describe con detalle en lo sucesivo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, inmersiones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellas dirigidas a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una solución, pomada, o un parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

- La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el criterio médico establecido, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una proporción beneficio/riesgo razonable.

- La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, auxiliar de fabricación (por ejemplo, lubricante, talco estearato de magnesio, calcio o cinc, o ácido esteárico), o material de encapsulación del disolvente, implicado en el arrastre o en el transporte de un compuesto desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución

salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

- 5 Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones.

- 10 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito de sodio, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

- 15 Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del sujeto que se esté tratando y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En general, fuera del cien por cien, esta cantidad variará de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, de la forma más preferente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

- 30 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace biodisponible por vía oral un compuesto de la presente invención.

- 35 Los procedimientos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en contacto un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y completa un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

- 40 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral puede estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o colutorios bucales y similares, conteniendo cada una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un principio activo.
- 45 Un compuesto de la presente invención también se pueden administrar en forma de bolo, electuario o pasta.

- 50 En formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como polixámero y lauril sulfato sódico; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina con cubierta dura y blanda, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

- 65 Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar usando un aglutinante, (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón

sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden ranurar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo, liofilizarse. Pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse inmediatamente antes de su uso en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y pueden ser de una composición tal que solo liberen el o los ingredientes activos, o preferentemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los principios activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

20 La formas farmacéuticas líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

30 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, coloración, perfumantes y agentes conservantes.

35 Las suspensiones, además de los principios activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

40 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos adecuados no irritantes, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura del cuerpo y, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

45 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen vehículos tales que en la técnica se sabe son apropiados.

50 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, unguentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con conservantes, tampones, o propulsores, que puedan ser necesarios.

55 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

60 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

65 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto de la presente invención en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos sujeto puede estar asegurada por la inclusión diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol de ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma inyectable del fármaco se puede llevar a cabo mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares de los compuestos sujeto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como sustancias farmacéuticas, a seres humanos y animales, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 al 99 % (más preferentemente, de 10 a 30 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar para obtener una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, la composición y el modo de administración, sin ser tóxicas para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o el metabolismo del compuesto en particular que se esté empleando, la velocidad y la extensión de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto concretos empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general y los antecedentes médicos del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario expertos en la técnica pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar las dosis de los compuestos de la invención usadas en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los necesarios con el fin de conseguir el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosis hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis menor eficaz para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutáneas de los compuestos de la presente invención para un paciente variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal al día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En determinados aspectos de la invención, la posología es una administración al día.

Cuando sea posible administrar un compuesto de la presente invención de forma individual, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).


DEFINICIONES

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

Salvo que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. Salvo que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis- y trans- (o E- y Z-) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

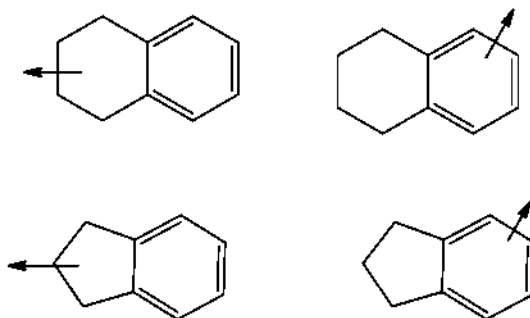
Cuando un sustituyente se indica como "opcionalmente sustituido", los sustituyentes se seleccionan entre, por ejemplo, sustituyentes tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoililo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo -SO₂NH₂, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo -CONH₂, carbamilo sustituido, por ejemplo -CONH(alquilo), -CONH(arilo), -CONH(arilalquilo) o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclilo sustituido, a menos que se defina otra cosa.

En aras de la claridad y de acuerdo con la convención estándar en la técnica, el símbolo  se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al centro/núcleo de la estructura.

Adicionalmente, en aras de la claridad, cuando un sustituyente tiene un guión (-) que no está entre dos letras o símbolos; se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

Además, en aras de la claridad, cuando no se muestra ningún sustituyente al final de una línea continua, indica que hay un grupo metilo (CH_3) conectado al enlace.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitaciones, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).
- 10 El término "alquenilo" representa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ " contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.
- 15 El término "alquinilo" representa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ " contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.
- 20 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C_{1-6} " (or alquiloxi), se entiende que incluye los grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitaciones, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.
- 25 El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor, tal como "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a 15 miembros del anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. En determinadas realizaciones de la invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero sin limitaciones, fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y terahidronaftilo. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un resto alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos no limitantes incluyen bencilo, fenetilo y similares. Los arilos condensados pueden estar conectados a otro grupo bien en una posición adecuada del anillo cicloalquilo o bien del anillo aromático. Por ejemplo:
- 30



- 35 las líneas de las flechas en los sistemas anulares indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

- 40 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados. Se pretende que cicloalquilo C_{3-6} incluya grupos cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Se pretende que cicloalquienilo C_{4-6} incluya los grupos cicloalquienilo C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitaciones, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.
- 45

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo de carbazol del compuesto.

- 50 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitaciones, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende
- 55 incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de

átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, se pretende que "haloalcoxi C₁₋₆", incluya los grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitaciones, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

10 El término "bencilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo fenilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, El término "heterociclo", "heterociclilo," o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico de 3-, 4, 5, 6-, o 7 miembros o bicíclico de 7-, 8, 9, 10, 11, 12, 13-, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si está definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Opcionalmente, puede cuaternizarse un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, por lo que estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

20 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitaciones, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H,6H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

25 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" signifique un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 a 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

30 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, por lo que estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea superior a 1.

35 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-

quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si está definido). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Se produce un anillo con puentes cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N, o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos con puentes incluyen, pero sin limitaciones, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Cabe observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un heterociclilo o heterociclilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo de carbazol del compuesto.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en el que n=0-4 y m=0-4) y similares.

La expresión "grupo aceptor de electrones" (GAE) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrayendo la densidad de electrones hacia sí mismo y alejándola de otros átomos unidos. Ejemplos de GAE incluyen, pero sin limitaciones, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, haloalquilo, NO₂ sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alqueno, alquino, OH, C(O)alquilo, CO₂H, fenilo, heteroarilo, -O-fenilo y -O-heteroarilo. Ejemplos preferentes de GAE incluyen, pero sin limitaciones, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂ y heteroarilo. Ejemplos más preferentes de GAE incluyen, pero sin limitaciones, CF₃ y CN.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R₄-M y R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. y Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitaciones, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metoxicarbonil y 9-benciloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialkilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiásuccinóilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialkilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Dobles enlaces de anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos puede convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, entonces, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de

R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

5 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, según el criterio médico establecido, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, en consonancia con una proporción beneficio/riesgo razonable.

15 Tal como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitaciones, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumarico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

30 Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 22^a edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

35 Además, los compuestos de la invención pueden tener formas de profármaco. Cualquier fármaco que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de la invención) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la presente invención. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- 40 a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design y Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design y Development, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
 45 c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992);
 d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);
 e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); y
 f) Rautio, J (Editor). Prodrugs y Targeted Delivery (Methods y Principles en Medicinal Chemistry), vol. 47, Wiley-VCH, 2011.

50 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de la invención por sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la invención incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles y Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (2^a edición, reproducido en 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug y Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry y Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3^a edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitaciones, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Generalmente se conocen bien en la técnica los métodos de solvatación.

Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a organismos a tratar por los métodos de la presente invención. Tales organismos incluyen preferentemente, pero sin limitaciones, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y, de la forma más preferente, se refiere a seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, provoca una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no se pretende que esté limitada a una formulación o vía de administración concreta. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye cualquier efecto, *por ejemplo*, disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que tiene como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similar, o mejorar un síntoma del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, haciendo que la composición sea especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Ejemplos de bases incluyen, pero sin limitaciones, metales alcalinos (por ejemplo, sodio) hidróxidos, metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en la que W es alquilo C_{1-4} y similares.

Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no sean fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una serie de modos bien conocidos para el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica de síntesis o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitaciones, aquellos descritos a continuación. Todas las referencias citadas se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

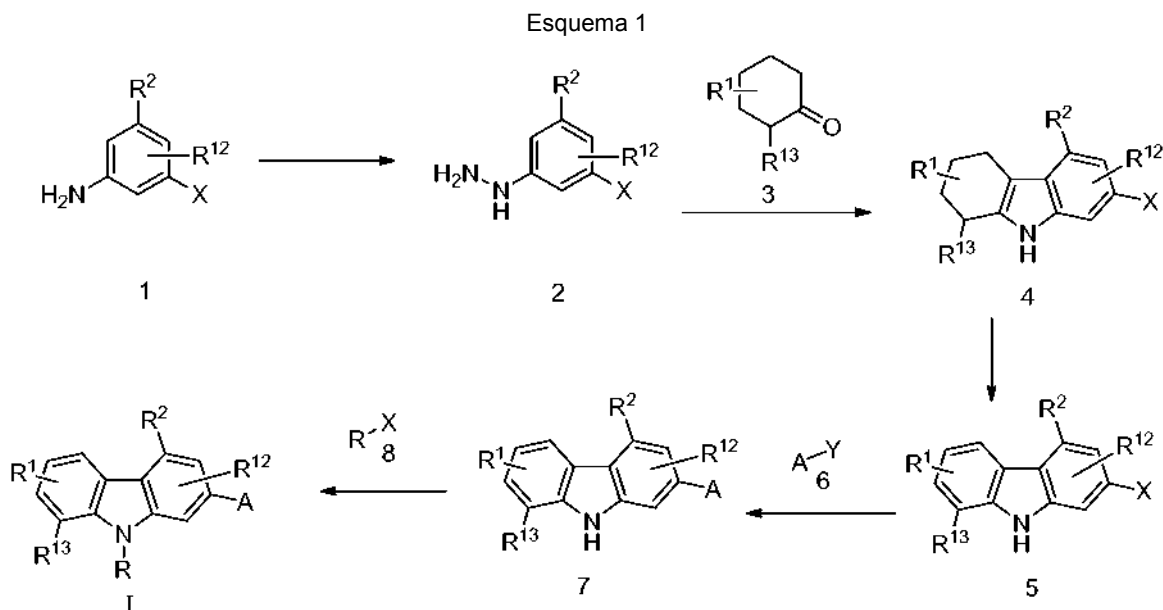
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Asimismo, en la descripción de los métodos de síntesis descritos más adelante, se entenderá que todas condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de procesamiento, se escogen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. Se entenderá por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones

propuestos. Dichas restricciones de los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de la reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y se deben usar procedimientos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra

- 5 consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una justificación con autoridad que describe las muchas alternativas para el facultativo formado es Green y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Tercera Edición, Wiley y Sons, 1999).
- 10 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante referencia a los procedimientos ilustrados en los esquemas siguientes. Como se muestra en ellos, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la fórmula (I). Debe entenderse que cualquier compuesto de la invención puede producirse mediante los esquemas mediante la selección adecuada de reactivos con la sustitución adecuada. Los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto
- 15 habitual en la materia. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o una persona normalmente experta en la materia. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en cualquier parte en la especificación.

La síntesis del núcleo de carbazol de los compuestos de la invención se puede llevar a cabo usando diversos métodos conocidos por los expertos en la materia y se han revisado recientemente en la literatura: Tetrahedron 2012, 6099-6121; Chemical Reviews 2002, 102, 4303-4427. Algunos ejemplos de síntesis alternativa de carbazoles de la invención se resumen en los Esquemas 1 a 3 a continuación.

- 20 El esquema 1 muestra la síntesis de la fórmula (I) usando una reacción de indolización de Fischer para formar el núcleo de carbazol.



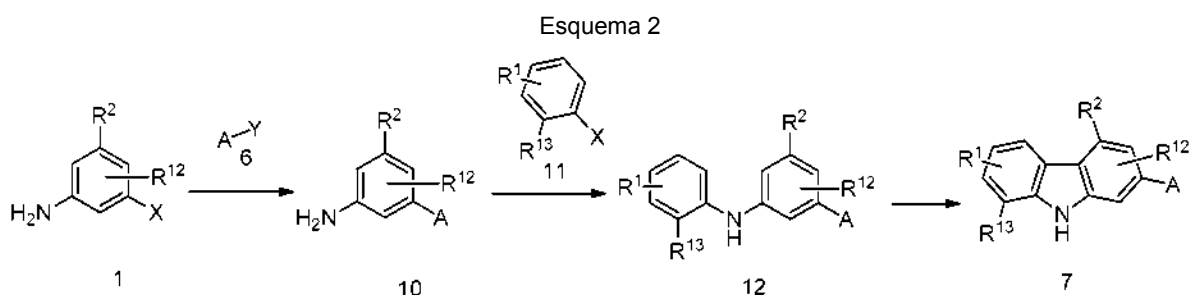
- 30 Como se muestra en el Esquema 1, un procedimiento general para la preparación de los compuestos de la invención implica comenzar con la anilina 1 sustituida. Los sustituyentes R y A se definen previamente en el texto o un grupo funcional que se puede convertir en el sustituto final deseado. El sustituyente X es un grupo saliente, tal como un halógeno u OH, que se puede convertir fácilmente en un grupo saliente, tal como un triflato. El Y es un ácido borónico, éster borónico o estannano. La anilina se convierte en la hidrazina correspondiente normalmente usando nitrato de sodio acuoso y HCl concentrado. El clorhidrato de hidrazina producto se condensa después con la ciclohexanona sustituida 3 usando diversas condiciones de indolización de Fischer conocidas en la literatura. Por ejemplo, el uso de ácido acético a reflujo para formar el producto indol de Fischer al tetrahidrocarbazo 4, quem en algunos casos, se genera como una mezcla de regioisómeros. Los regioisómeros pueden separarse o llevarse a cabo como una mezcla en reacciones posteriores y separarse como un intermedio posterior.

- 40 El tetrahidrocarbazo 4, puede convertirse después en el carbazo 5 usando diversos métodos conocidos en la literatura, por ejemplo con el uso de un agente oxidante tal como DDQ. Una reacción de Suzuki o Stille entre carbazo 5 (donde X = halógeno) y el heterociclo aromático A (donde Y = ácido borónico, éster o estannano) usando un catalizador de Pd adecuado, tal como PdCl₂(dppf), proporciona el carbazo 7. Las parejas de Suzuki o Stille podrían intercambiarse de forma tal que el carbazo 5 podría ser la pareja organometálica (donde X = ácido borónico, éster borónico o estannano) y el heterociclo aromático A (donde Y = haluro) es la pareja que contiene halógeno.

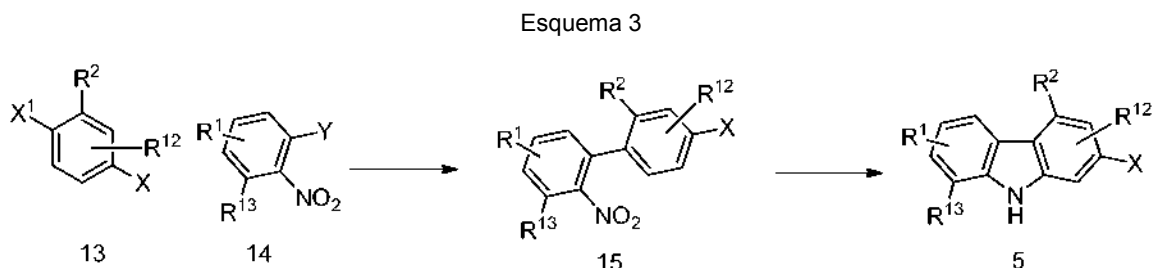
- 45

En la etapa final, los productos de la invención se prepararon en una reacción de desplazamiento entre el carbazol 7 y un agente alquilante (o acilante) 8, donde X es un grupo saliente, tal como un haluro o mesilato o triflato (o cloruro de ácido, o cloruro de sulfonilo) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, y un catalizador tal como 18-corona-6. Como alternativa, el nitrógeno de carbazol se puede sustituir en condiciones de Mitsunobu usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) usando un agente alquilante 8 (donde X es OH).

Una síntesis alternativa del carbazol 7 se muestra en el esquema 2. Como se muestra en el Esquema 2, una reacción de Suzuki entre la anilina sustituida de partida 1 (donde X = halógeno) y el heterociclo aromático A (donde Y = ácido o éster borónico) usando un catalizador de Pd adecuado, tal como PdCl₂(dppf), da la anilina 10 sustituida. Las parejas de Suzuki podrían cambiarse de modo que la anilina 1 podría ser la pareja de ácido borónico (donde X = ácido borónico o éster borónico) y el heterociclo aromático A (donde Y = haluro) es la pareja que contiene halógeno. A continuación, la anilina 10 resultante puede experimentar una reacción de N-arilación de Buchwald con un fenilo 11 adecuadamente sustituido (donde X = halógeno), para dar la difenil anilina 12. La anilina 12 puede someterse después a una ciclación catalizada por Pd para dar el carbazol 7 en diversas condiciones, tales como calentamiento con ácido pivalico en aire en presencia de Pd(Ac)₂. El carbazol 7 puede usarse después como se describe en el Esquema 1.



Otra síntesis alternativa del núcleo de carbazol es el uso de la reacción de Cadogan como se muestra en el Esquema 3. Una reacción de Suzuki entre el nitrobenenceno 14 (donde Y = ácido o éster borónico) y el haluro de fenilo sustituido 13, donde X y X¹ son diferentes haluros donde la X¹ es más reactivo (es decir, X¹ = yoduro) da el bifenoil 15. El nitro bifenoil intermedio 15 sufre una ciclación reductora (reacción de Cadogan) en presencia de Ph₃P para dar el carbazol 5. El carbazol intermedio 5 puede elaborarse adicionalmente como se indica en el Esquema 1.



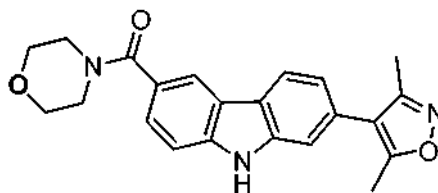
30 Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y los Ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y sin apartarse del espíritu y ámbito de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

40 ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AlMe ₃	trimetil aluminio
ac	acuoso
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BoC ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CBz	benciloxicarbonilo
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida

DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ AlCl	cloruro de dietilaluminio
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
equiv.	equivalente(s)
g	gramo(s)
h o hr	hora(s)
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
iPrOH	alcohol isopropílico
KOtBu	<i>tert</i> -butóxido potásico
LCMS	Cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
Me	metilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimolar
MTBE	éter metil- <i>t</i> -butílico
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
NH ₄ OAc	acetato de amonio
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
TR o Tr	tiempo de retención
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
<i>t</i> -Bu	butilo terciario
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butillitio
<i>t</i> BuOH	alcohol <i>t</i> -butílico
<i>t</i> BuOMe	éter metil- <i>tert</i> -butílico
TBTU	tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TCTU	tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometilsulfónico
THF	tetrahidrofurano
18-corona-6	[C ₂ H ₄ O] ₆ nombre según la IUPAC - 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano

Ejemplo 1**2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol**

5

Etapas 1: 7-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo

10 A clorhidrato de (3-bromofenil)hidrazina (940 mg, 4,21 mmol) en AcOH (12 ml) se añadió 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (823 mg, 4,84 mmol). La mezcla de reacción se deja a reflujo durante 3 horas. La LCMS muestra un producto que es una mezcla 1/1 de regioisómeros. La mezcla de reacción se detiene con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra. Se aislaron 1,300 mg (99 %) de una mezcla 1/1 de 7-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

15

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.

20

TR en HPLC: 1,05, 1,07 min; LCMS: (ES) m/e 322,08 (M+H).

Etapas 2: 7-bromo-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

25 A una mezcla 1/1 de la mezcla de 7-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo (1,300 mg, 4,03 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió DDQ (2430 mg, 10,49 mmol). La mezcla de reacción se deja a reflujo. Después de 2 horas, la LCMS muestra consumo del material de partida. Los sólidos se eliminan por filtración y se concentran a sequedad. Se aislaron 1.200 mg (94 %) de una mezcla 1/1 de 7-bromo-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

25

30 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.

30

TR en HPLC: 1,06, 1,07 min; LCMS: (ES) m/e 318,08 (M+H).

Etapas 3: ácido 7-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico y ácido 5-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico.

35

A una mezcla 1/1 de 7-bromo-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,14 mmol) en THF (5 ml) y EtOH (1 ml) se añadió hidróxido sódico (1,572 ml, 15,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se concentró, se añadió HCl 1N y el precipitado se retiró por filtración. Se aislaron 830 mg (91 %) de una mezcla 1/1 de ácido 7-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico y ácido 5-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico. Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.

40

TR en HPLC: 0,84, 0,88 min; LCMS: (ES) m/e 290,08 (M+H).

Etapas 4: (7-bromo-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona y (5-bromo-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona.

45

A una mezcla 1/1 de ácido 7-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico y ácido 5-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico (251 mg, 0,865 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HCTU (344 mg, 2,60 mmol), DMAP (317 mg, 2,60 mmol) y morfolina (452 mg, 5,19 mmol). La LCMS mostró todo el producto tras 1 hora. Se añadió LiCl al 10 % en agua y se recogió el precipitado. El precipitado se lavó con agua y secó al aire, para dar 260 mg (84 %) de una mezcla 1/1 de (7-bromo-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona y (5-bromo-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona.

50

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.

55

TR en HPLC: 0,85, 0,87 min; LCMS: (ES) m/e 359,08 (M+H).

Etapas 5: (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino) metanona.

60 A una mezcla 1/1 de (7-bromo-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona y (5-bromo-9H-carbazol-3-

il)(morfolino)metanona (260 mg, 0,724 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (242 mg, 1,086 mmol) se añadió DMF (3,5 ml). La reacción se desgasificó y se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (29,6 mg, 0,036 mmol) y sal de potasio de ácido fosfórico acuoso, (0,724 ml, 2,171 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a 80 °C. La LCMS mostró todo el producto tras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y se recogió el precipitado. Se aislaron 140 mg (50 %) de una mezcla 1/1 de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona y (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 5-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

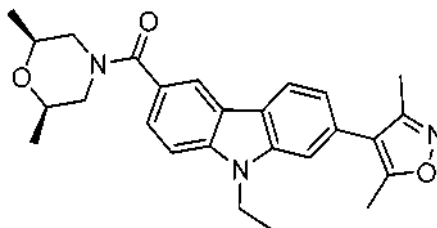
El rendimiento de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona fue 4,6 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. TR en HPLC: 1,256 min; LCMS: (ES) m/e 376,17 (M+H).

Ejemplo 2

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9-etil-9H-carbazol



Etapa 1: (7-bromo-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona y (5-bromo-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona.

A una mezcla 1/1 de ácido 7-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico y ácido 5-bromo-9H-carbazol-3-carboxílico (571 mg, 1,968 mmol) (obtenido en la etapa 3 del ejemplo 1) en DMF (5 ml) se añadió HCTU (2348 mg, 5,90 mmol), DMAP (721 mg, 5,90 mmol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (1360 mg, 11,81 mmol). La LCMS mostró todo el producto tras 1 hora. Se añadió LiCl al 10 % en agua y se recogió el precipitado. El precipitado se lavó con agua y se secó al aire para dar 760 mg (99 %) de una mezcla 1/1 de (7-bromo-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona y (5-bromo-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,00 min; LCMS: (ES) m/e 387,08 (M+H).

Etapa 2. (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona y (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona.

A una mezcla 1/1 de (7-bromo-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona y (5-bromo-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona (760 mg, 1,962 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (657 mg, 2,94 mmol) se añadió DMF (6,0 ml). La reacción se desgasificó y después se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(80 mg, 0,098 mmol) y sal de potasio de ácido fosfórico acuoso (1,962 ml, 5,89 mmol). La reacción se desgasificó de nuevo y se calentó a 80 °C. La LCMS muestra la conversión en el producto tras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y se recogió el precipitado. Se aislaron 800 mg (99 %) de una mezcla 1/1 de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona y (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.
TR en HPLC: 0,96, 0,977 min; LCMS: (ES) m/e 404,08 (M+H).

5

Etapa 3: (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-etil-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona.

A 70 mg de una mezcla 1/1 de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona (35 mg, 0,087 mmol) y (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona (35 mg, 0,087 mmol) en acetona (1,0 ml) se añadió carbonato potásico (48,0 mg, 0,347 mmol), 18-corona-6 (2,293 mg, 8,67 µmol) y yodoetano (135 mg, 0,867 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad, se diluyó con DMF, se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes:

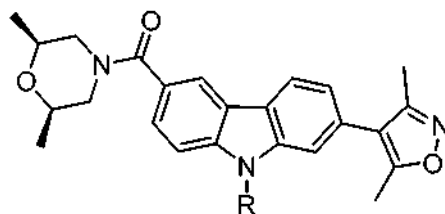
15 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 60 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-etil-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona fue 7,3 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

20

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.
TR en HPLC: 1,896 min; LCMS: (ES) m/e 432,23 (M+H).

30

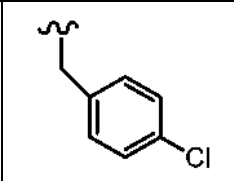
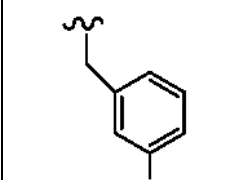
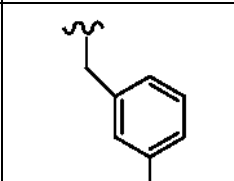
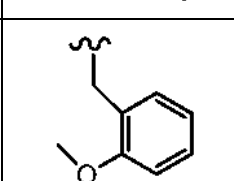
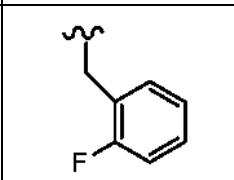
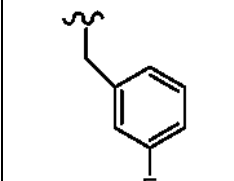
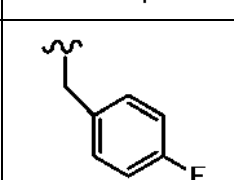
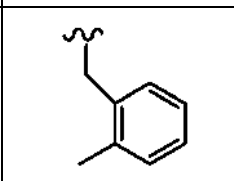
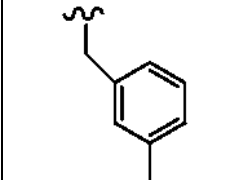
Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon en un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2:

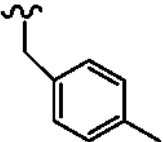


35

Tabla 1

N.º de ejemplo	R	TR en HPLC (min)	M+H	Método de HPLC
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2,0	446,1	B
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2,1	460,1	B
5	-CH ₂ -Ciclopropilo	2,0	458,2	B
6	-CH ₂ CH ₂ F	1,8	450,1	A
7	-CH ₂ CHF ₂	1,8	468,1	A
8	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1,8	462,1	B
9	-CH ₂ -fenilo	2,1	494,2	B
10	-CH ₂ CH ₂ -fenilo	2,1	508,2	A
11		2,2	528,2	A

12		2,2	528,2	A
13		2,2	528,2	B
14		2,1	524,2	A
15		2,1	524,3	A
16		2,1	512,1	B
17		2,1	512,1	B
18		2,1	512,1	B
19		2,2	508,2	B
20		2,2	508,2	B

21		2,2	508,2	B
----	---	-----	-------	---

Condiciones de HPLC para todas las muestras:

Método A:

5 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

10

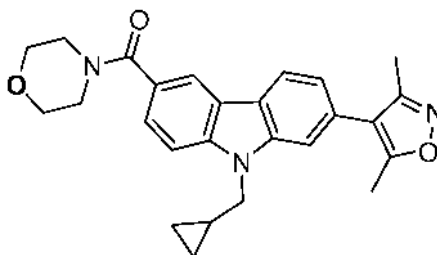
Método B:

15 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Ejemplo 22

9-(ciclopropilmetil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9Hcarbazol

20



25 A 60 mg de una mezcla 1/1 de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona (30 mg, 0,080 mmol) y (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona (30,0 mg, 0,080 mmol) en acetona (1,5 ml) se añadió carbonato potásico (44,2 mg, 0,320 mmol), 18C6 (2,112 mg, 7,99 µmol) y (bromometil)ciclopropano (108 mg, 0,799 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, se diluyó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Shield RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

30

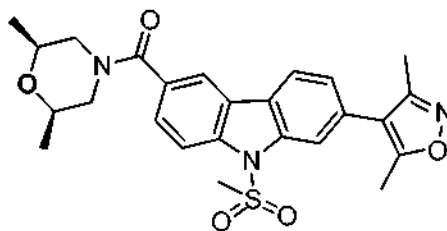
35 El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-55 % de B durante 25 minutos, después una parada de 15 minutos al 55 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

40

45 El rendimiento de (9-(ciclopropilmetil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona fue de 18,2 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

50

TR en HPLC: 1,785 min; LCMS: (ES) m/e 430,21 (M+H).

Ejemplo 23**2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9-(metilsulfonil)-9H-carbazol**

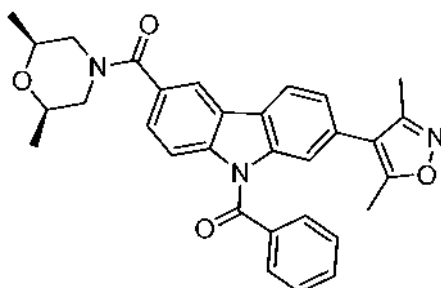
5

A 100 mg de una mezcla 1/1 de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona (50 mg, 0,124 mmol) y (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(morfolino)metanona (50,0 mg, 0,124 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadieron hidruro sódico al 60 % (19,83 mg, 0,496 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,034 ml, 0,434 mmol), 18C6 (3,28 mg, 0,012 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA. La LCMS mostró finalización parcial después de ½ hora. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Shield RP18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: 15-55 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 55 % de B; Caudal: 20ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

El rendimiento de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(metilsulfonil)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona fue de 4,6 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. TR en HPLC: 1,517 min; LCMS: (ES) m/e 482,17 (M+H).

Ejemplo 24**9-benzoil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol**

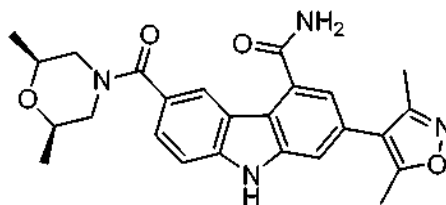
A 80 mg de una mezcla 1/1 de (7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona (40 mg, 0,099 mmol) y (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona (40,0 mg, 0,099 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió hidruro sódico al 60 % (15,86 mg, 0,397 mmol) y cloruro de benzoílo (49 mg, 0,397 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA. La LCMS mostró finalización parcial después de ½ hora. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 65 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

El rendimiento de (9-benzoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(cis-2,6-dimetilmorfolino)metanona fue de 6,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

- 5 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.
- 10 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.
- 15 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 2,012 min; LCMS: (ES) m/e 508,22 (M+H).

20 Ejemplo 25

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



25

Etapa 1: Diclorhidrato de ácido 3-bromo-5-hidrazinilbenzoico.

- Una solución de nitrito sódico (1,757 g, 25,5 mmol) en H₂O, (8 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada (-14 °C, baño de hielo salino) de color crema de ácido 3-amino-5-bromobenzoico (5,24 g, 24,26 mmol) en HCl conc. (24 ml), de forma tal que la temperatura no superó los 0 °C (durante 12 min). La solución de color marrón claro se agitó 0 °C durante 6 minutos y después se añadió en porciones a una solución enfriada (-20 °C, isopropanol/hielo seco) y una solución agitada rápidamente de cloruro de estaño (II) (13,80 g, 72,8 mmol) en HCl conc. (8 ml), de forma tal que la temperatura permaneció a entre -20 °C y -5 °C (durante 30 min). Entre adiciones, el matraz que contenía el intermedio de diazonio se mantuvo en un baño de hielo/sal. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 45 minutos a -10 °C. La suspensión de color crema resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y éter y se secó, para dar 6,3 g (85 %) de diclorhidrato de ácido 3-bromo-5-hidrazinilbenzoico.

- 40 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,50 min; LCMS: (ES) m/e 231,08 (M+H).

45 Etapa 2: Ácido 7-bromo-3-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico.

- A clorhidrato de ácido 3-bromo-5-hidrazinilbenzoico (2,71 g, 10,13 mmol) en AcOH (12 ml) se añadió 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (1,983 g, 11,65 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La LCMS muestra un producto que es una mezcla de regioisómeros. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto se purificó mediante ISCO eluyendo con 0-5 % de MeOH/DCM. Los isómeros del producto se separaron y se aislaron 1,90 g (51 %) de ácido 7-bromo-3-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico.

- 55 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,87 min; LCMS: (ES) m/e 366,08 (M+H).

Etapa 3: 7-bromo-5-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

- 60 A ácido 7-bromo-3-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico (1900 mg, 5,19 mmol) en THF (20 ml)

y DCM (4,00 ml) se añadió EDC (3978 mg, 20,75 mmol) y HOBt (3178 mg, 20,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1/4 de hora y, a continuación, se añadió hidróxido de amonio (1,212 ml, 31,1 mmol). La mezcla se convirtió en una suspensión espesa de color amarillo y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a un volumen mínimo y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró, para dar 1,9 g (99 %) de 7-bromo-5-carbamoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-carboxylate de etilo.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,78 min; LCMS: (ES) m/e 365,08 (M+H).

Etapa 4: 7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxylate de etilo.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió THF (100 ml), DDQ (11,21 g, 48,4 mmol) y 7-bromo-5-carbamoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-carboxylate de etilo (6,80 g, 18,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La reacción se concentró a sequedad y después se diluyó con una solución saturada diluida de bicarbonato sódico. Tras la agitación precipitó un sólido de color blanco y se retiró por filtración, se lavó con agua y, a continuación, con éter dietílico, para dar 7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxylate de etilo en forma de un sólido de color blanco (5,8 g, 85 %).

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,80 min; LCMS: (ES) m/e 361,08 (M+H).

Etapa 5: Ácido 7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxílico.

A 7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxylate de etilo (2,00 g, 5,54 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (2 ml) se añadió hidróxido sódico (2,77 ml, 27,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió HCl 1N y se recogió el precipitado, para dar 1,9 g (95 %) de ácido 7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxílico.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,66 min; LCMS: (ES) m/e 333,08 (M+H).

Etapa 6: 2-bromo-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

Al ácido 7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxílico (2,0 g, 6,00 mmol) en DMF (15 ml) se añadió HCTU (7,16 g, 18,01 mmol), DMAP (2,200 g, 18,01 mmol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (4,15 g, 36,0 mmol). La LCMS muestra todo el producto después de 1/2 hora. Se añadió LiCl al 10 % en agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se aislaron 2,0 g de 2-bromo-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida bruta.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,73 min; LCMS: (ES) m/e 430,08 (M+H).

Etapa 7: 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

A 2-bromo-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (2,0 g, 4,65 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1,555 g, 6,97 mmol) se añadió DMF (30 ml). La reacción se desgasificó y, después, se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,190 g, 0,232 mmol) y sal de potasio de ácido fosfórico acuoso (4,65 ml, 13,94 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió LiCl al 10 % en agua y se recogió el precipitado formado. Se aislaron 2,0 g de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida bruta.

Se purificaron aproximadamente 30 mg del material en bruto mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 5-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

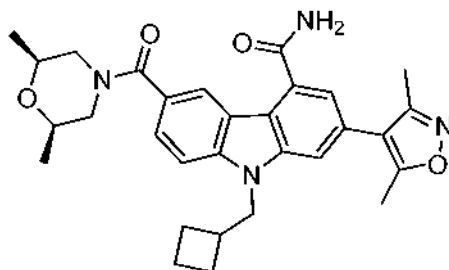
El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5

µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 50 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

5 El rendimiento de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida was 8,4 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protones en metanol:cloroformo deuterado a 1:1. LCMS: (ES) m/e 447,20 (M+H)

Ejemplo 26

20 **9-(ciclobutilmetil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida**



25 A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (120 mg, 0,269 mmol) se añadió acetona (1,5 ml), carbonato potásico (149 mg, 1,075 mmol), 18-corona-6 (7,10 mg, 0,027 mmol) y (bromometil)ciclobutano (401 mg, 2,69 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 16 horas.

30 La mezcla de reacción se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters Xbridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-(ciclobutilmetil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue 3,8 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protones en metanol:cloroformo deuterado a 1:1.

45 TR en HPLC: 1,797 min; LCMS: (ES) m/e 515,27 (M+H).

Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon en un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 26:

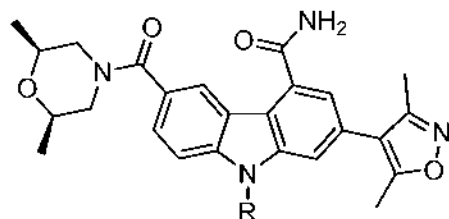
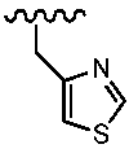
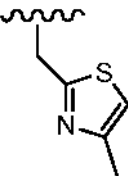
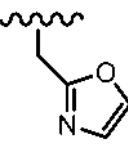
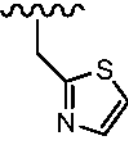
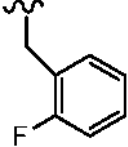
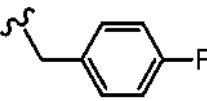
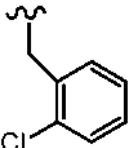
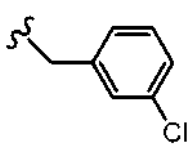
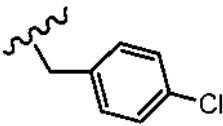
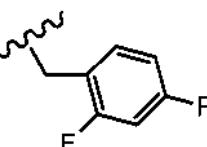
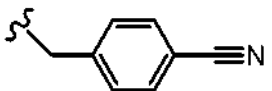
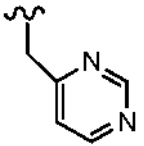
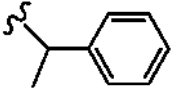
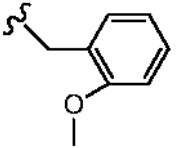
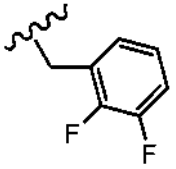
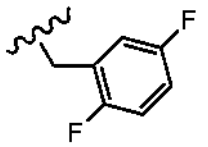
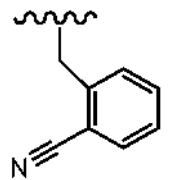
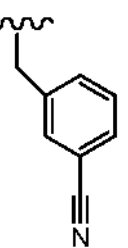


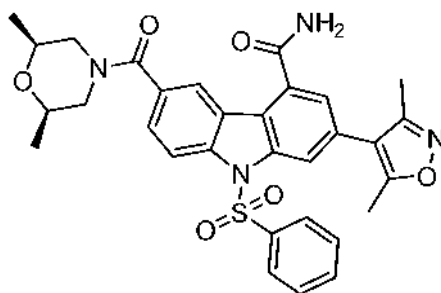
Tabla 2

N.º de ejemplo	R	TR en HPLC (min)	M+H	Método de HPLC
27		1,4	544,1	A
28		1,5	558,1	B
29		1,3	528,1	A
30		1,4	544,1	A
31		1,7	555,2	B
32		1,7	555,2	A
33		1,8	571,3	A
34		1,8	571,2	B
35		1,8	571,2	A
36		1,7	573,2	A

37		1,6	562,2	A
38		1,2	539,2	A
39		1,7	551,3	A
40		1,8	567,3	A
41		1,7	573,2	A
42		1,7	573,2	A
43		1,6	562,2	A
44		1,6	562,2	A

Ejemplo 45

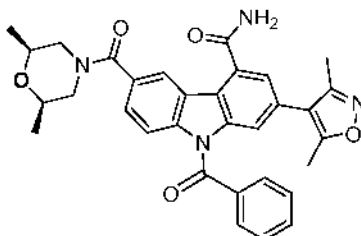
2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



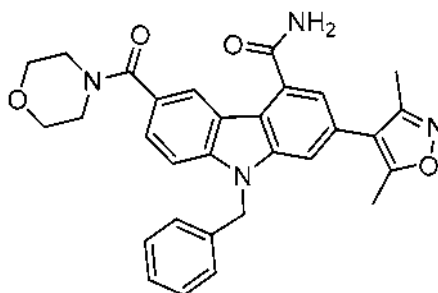
A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (100 mg, 0,224 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió hidruro sódico (35,8 mg, 0,896 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (138 mg, 0,784 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ½ hora. La reacción se interrumpió con agua, se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue 1,6 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 91 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. TR en HPLC: 1,79 min; LCMS: (ES) m/e 587,189 (M+H).

Ejemplo 46

25 **9-benzoil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida**



A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (150 mg, 0,336 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió hidruro sódico (53,7 mg, 1,344 mmol) y cloruro de benzoílo (165 mg, 1,176 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ½ hora. La reacción se interrumpió con agua, se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-benzoil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue 1,1 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 94 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. TR en HPLC: 1,635 min; LCMS: (ES) m/e 551,23 (M+H).

Ejemplo 47**9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida**

5

Etapas 1: 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

10 A 7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,15 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1,390 g, 6,23 mmol) se añadió DMF (15 ml). La reacción se desgasificó y después se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,170 g, 0,208 mmol) y sal de potasio de ácido fosfórico acuoso (4,15 ml, 12,46 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se añadió LiCl al 10 % en agua y se recogió el precipitado, se aislaron 1,57 g (99 %) de 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

15 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,82 min; LCMS: (ES) m/e 378,08 (M+H).

Etapas 2: 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

25 A 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (566 mg, 1,500 mmol) se añadió acetona (1,0 ml), carbonato potásico (829 mg, 6,00 mmol), 18-corona-6 (39,6 mg, 0,150 mmol) y (bromometil)benceno (385 mg, 2,250 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad para dar 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

30 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,01 min; LCMS: (ES) m/e 468,08 (M+H).

Etapas 3: Ácido 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico.

35 A 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (600 mg, 1,283 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (2 ml) se añadió hidróxido sódico 10N (0,642 ml, 6,42 mmol). La reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió HCl 1N, para dar 500 mg (88 % 2 etapas) de ácido 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico.

40 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,89 min; LCMS: (ES) m/e 440,08 (M+H).

Etapas 4: 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

45 A ÁCIDO 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico (30 mg, 0,068 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió HCTU (81 mg, 0,205 mmol), DMAP (25,02 mg, 0,205 mmol) y morfolina (35,7 mg, 0,410 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 2,5 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 84 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de

inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 $^{\circ}\text{C}$; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

5 TR en HPLC: 1,541 min; LCMS: (ES) m/e 509,22 (M+H).

Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon en un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 47:

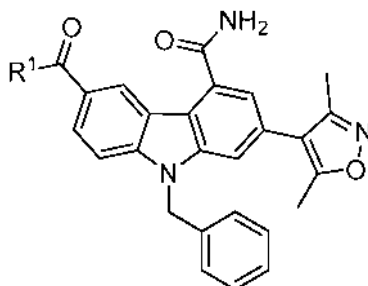
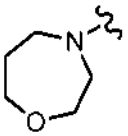
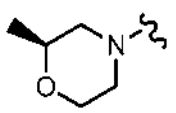
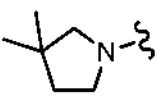
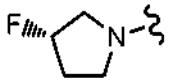
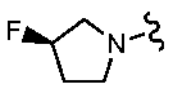
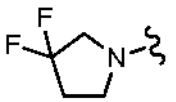
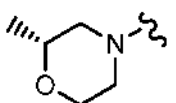
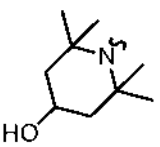
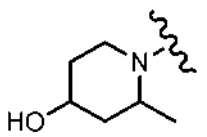
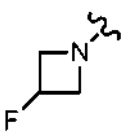
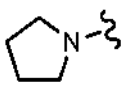
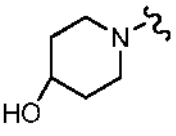
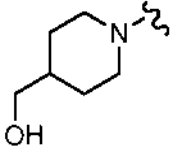
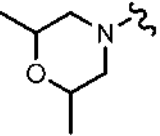
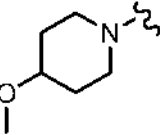

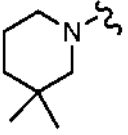
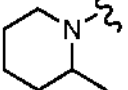
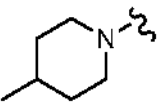
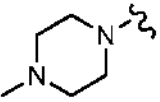
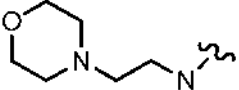
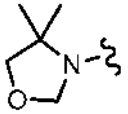
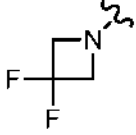


Tabla 3

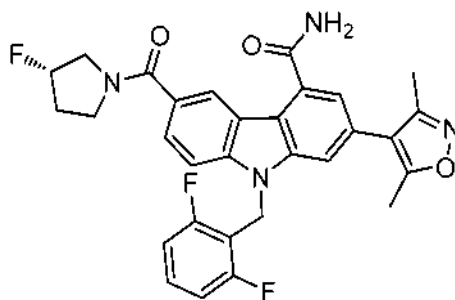
N.º de ejemplo	R ¹	TR en HPLC (min)	M+H	Método de HPLC
48	N(CH ₃) ₂	1,5	467	B
49		1,7	537,1	A
50		2,0	535	A
51		1,5	537	B
52		1,6	509	A
53		1,4	495,1	A
54		1,6	493	B
55		1,6	523	B

56		1,5	523	B
57		1,6	523	A
58		1,8	521	B
59		1,6	511,1	A
60		1,6	511	A
61		1,7	529	A
62		1,6	523	B
63		1,5	579	B
64		1,6	534	A
65		1,6	497	A
66		1,6	493	A
67		1,4	523,2	B
68		1,5	537,2	A

69		1,7	537	B
70		1,6	537	
71		1,5	479	B
72		1,9	535	B
73		1,8	521	B
74		1,9	521	A
75		1,4	522,3	A
76		1,4	552	
77		1,7	523,2	B
78		1,7	515,2	A

Ejemplo 79

9-(2,6-difluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(((3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



Etapa 1: Ácido 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico.

- 5 A 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (1,57 g, 4,16 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (2 ml) se añadió hidróxido sódico (2,080 ml, 20,80 mmol). La reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió HCl 1N. Se recogió el precipitado y se aislaron 1,4 g (96 %) de ácido 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico.
- 10 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.
TR en HPLC: 0,70 min; LCMS: (ES) m/e 350,08 (M+H).

Etapa 2: (S)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)9H-carbazol-4-carboxamida.

- 20 A ácido 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico (325 mg, 0,930 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HCTU (1110 mg, 2,79 mmol), DMAP (341 mg, 2,79 mmol) y (S)-3-fluoropirrolidina (332 mg, 3,72 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y se recogió el precipitado, para dar 380 mg (97 %) de (S)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.
- Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.
- 25 TR en HPLC: 0,74 min; LCMS: (ES) m/e 421,08 (M+H).

Etapa 3: (S)-9-(2,6-difluorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3fluoropirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

- 30 A (S)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (60 mg, 0,143 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió carbonato de cesio (186 mg, 0,571 mmol), 18-corona-6 (3,77 mg, 0,014 mmol) y 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (177 mg, 0,856 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes:
- 35 Columna: Waters XBridge Shield RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de (S)-9-(2,6-difluorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 10,8 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.
- 45 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.
- 50 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protones en metanol:cloroforno deuterado a 1:1.
TR en HPLC: 1.600 min; LCMS: (ES) m/e 547,20 (M+H).

- 55 Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 80:

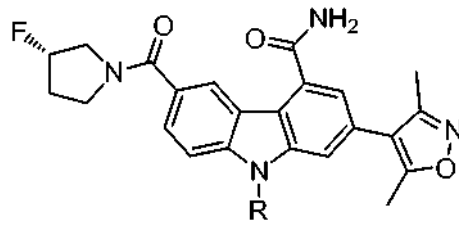
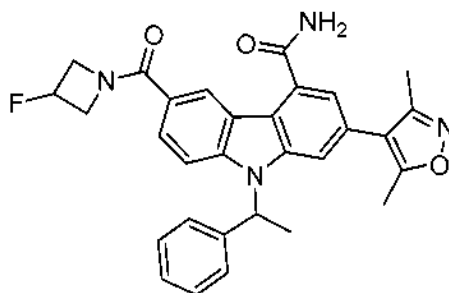


Tabla 4

N.º de ejemplo	R	TR en HPLC (min)	M+H	Método de HPLC
80		1,8	545,1	A
81		1,6	529,2	A
82		1,7	541,2	A
83		1,4	532,2	A
84		1,7	525,2	A

Ejemplo 85**2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(1-feniletil)9H-carbazol-4-carboxamida**

5

Etapas 1: 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

10 A ácido 5-carbamoyl-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico (320 mg, 0,916 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HCTU (1093 mg, 2,75 mmol), DMAP (336 mg, 2,75 mmol) y 3-fluoroazetidina, HCl 1,0 (307 mg, 2,75 mmol). La LCMS mostró la finalización de la reacción después de 1 hora. Se añadió agua y se recogió el precipitado, para dar 330 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

15 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,73 min; LCMS: (ES) m/e 407,08 (M+H).

Etapas 2: 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

20 A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (130 mg, 0,320 mmol) en acetona (1,0 ml) se añadió carbonato potásico (177 mg, 1,279 mmol), 18-corona-6 (8,45 mg, 0,032 mmol) y (1-bromoetil)benzeno (355 mg, 1,919 mmol). A continuación, la reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas. La reacción se concentró, se diluyó con DMF, se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes:

30 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 31,9 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

35 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

40 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. TR en HPLC: 1,660 min; LCMS: (ES) m/e 511,21 (M+H).

45

Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon en un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 85:

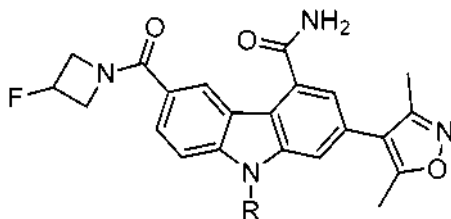
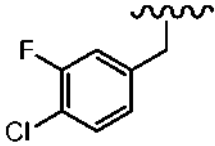
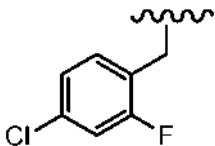
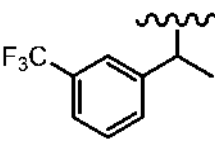
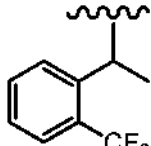
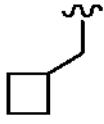
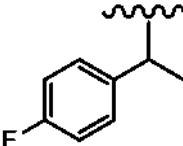
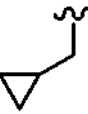
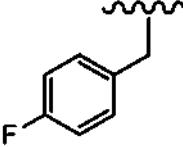
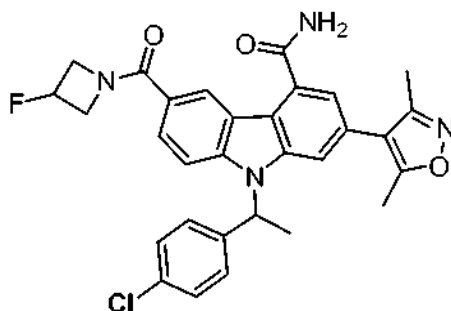


Tabla 5

N.º de ejemplo	R	TR en HPLC (min)	M+H	Método de HPLC
86		1,8	549,2	A
87		1,8	549,2	A
88		1,8	579,2	A
89		1,7	579,2	A
90		1,6	475,2	A
91		1,7	529,1	A
92		1,5	461,1	A
93		1,5	515	A

Ejemplo 94**9-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1azetidini)l)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida**

5

A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (75 mg, 0,185 mmol) en un vial pequeño se añadió trifenilfosfina (194 mg, 0,738 mmol), DIAD (0,144 ml, 0,738 mmol), THF (1,5 ml) y 1-(4-clorofenil)etanol (116 mg, 0,738 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con DMF, se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes:

10

Columna: Waters XBridge Shield RP18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 16,1 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

15

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

20

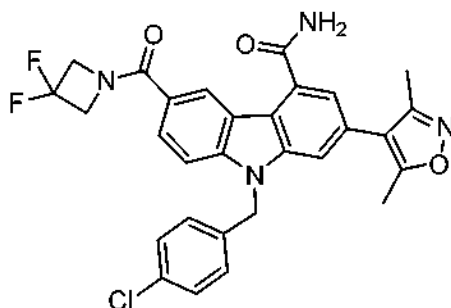
Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. TR en HPLC: 1,825 min; LCMS: (ES) m/e 545,18 (M+H).

25

30

Ejemplo 95**9-(4-clorobencil)-6-((3,3-difluoro-1-azetidini)l)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida**

35

**Etapas 1: 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida.**

A ácido 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-carboxílico (320 mg, 0,916 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HCTU (1093 mg, 2,75 mmol), DMAP (336 mg, 2,75 mmol) y 3,3-difluoroazetidina, 1,0 HCl (356 mg, 2,75 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y el precipitado se recogió para dar 330 mg (85 %) de 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-

40

45

100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.
TR en HPLC: 0,78 min; LCMS: (ES) m/e 425,08 (M+H).

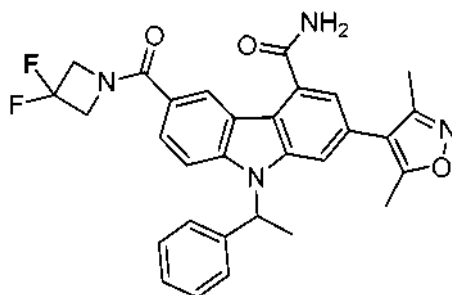
Etapas 2: **9-(4-clorobencil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida.**

A 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (60 mg, 0,141 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió carbonato de cesio (184 mg, 0,566 mmol), 18-corona-6 (3,74 mg, 0,014 mmol) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (174 mg, 0,848 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-(4-clorobencil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 14,2 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,811 min; LCMS: (ES) m/e 549,15 (M+H).

Ejemplo 96

6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida



A 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (227 mg, 0,535 mmol) en acetona (3,0 ml) se añadió carbonato potásico (296 mg, 2,139 mmol), 18-corona-6 (14,14 mg, 0,053 mmol) y (1-bromoetil)benzoceno (594 mg, 3,21 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió LiCl al 10 % y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La mezcla de reacción se secó y se concentró para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes:

Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 22,5 mg, y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Móvil

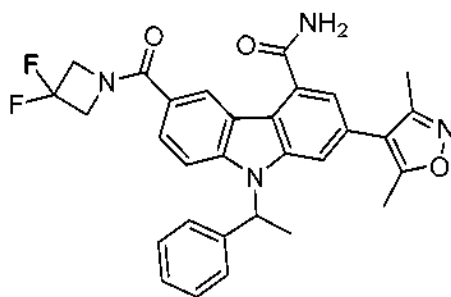
Fase B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

TR en HPLC: 1,757 min. LCMS: (ES) m/e 529,20 (M+H).

A continuación, se separaron los enantiómeros, para dar los isómeros quirales 1 y 2.

Ejemplo 97

6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida Enantiómero 1.



Isómero 1:

Una muestra de 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida racémica del **Ejemplo 96** se resolvió usando SFC HPLC quiral preparativa:

Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: Quiral OJ-H 25 X 3 cm de DI, 5 µm; Caudal: 85 ml/min; Fase móvil: 80/20 CO₂/MeOH w/0,1 % DEA; Longitud de onda del detector: 220 nm; El primer pico de la columna dió 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

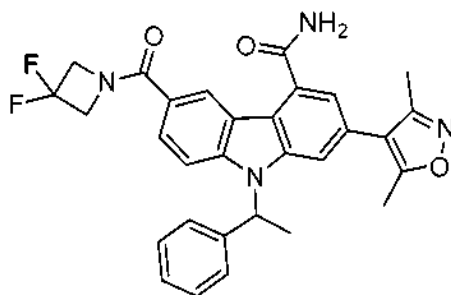
Condiciones de la cromatografía analítica HPLC quiral:

Instrumento: Berger analytical SFC (LVL-L4021 Lab); Columna: Quiral OJ-H 250 X 4,6 mm de DI, 5 µm; Caudal: 2,0 ml/min; Fase móvil: 80/20 CO₂/MeOH p/0,1 % DEA. RT de HPLC quiral: 11,01 min

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,94 min; LCMS: (ES) m/e 529,08 (M+H).

Ejemplo 98

6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida Enantiómero 2.



Isómero 2:

Una muestra de 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida racémica del **Ejemplo 96** se resolvió usando SFC HPLC quiral preparativa:

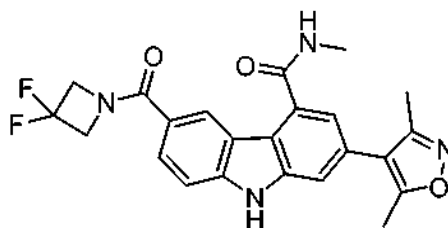
Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: Quiral OJ-H 25 X 3 cm de DI, 5 µm; Caudal: 85 ml/min; Fase móvil: 80/20 CO₂/MeOH w/0,1 % DEA; Longitud de onda del detector: 220 nm; El segundo pico de la columna dió 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida. Enantiómero 2.

Condiciones de la cromatografía analítica HPLC quiral:

Instrumento: Berger analytical SFC (LVL-L4021 Lab); Columna: Quiral OJ-H 250 X 4,6 mm de DI, 5 µm; Caudal: 2,0 ml/min; Fase móvil: 80/20 CO₂/MeOH p/0,1 % DEA. RT de HPLC quiral: 13,93 min

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.

TR en HPLC: 0,94 min; LCMS: (ES) m/e 529,08 (M+H).

Ejemplo 99**6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9Hcarbazol-4-carboxamida****Etapas 1: 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo.**

A ácido 7-bromo-3-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico (3,53 g, 9,64 mmol) en THF (30 ml) y DCM (6 ml) se añadió EDC (5,54 g, 28,9 mmol) y HOBT (4,43 g, 28,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1/4 de hora. Se añadieron metanamina, HCl 1,0 (2,60 g, 38,6 mmol) y DIEA (10,10 ml, 57,8 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y se recogió el precipitado. El precipitado se lavó con agua y se aislaron 3,6 g (99 %) de 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,85 min; LCMS: (ES) m/e 379,08 (M+H).

Etapas 2: 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

A 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo (3,6 g, 9,49 mmol) en THF (50 ml) se añadió DDQ (5,72 g, 24,68 mmol). La reacción se calentó a reflujo. La LCMS mostró la finalización de la reacción después de 3/4 de hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadieron bicarbonato sódico saturado y agua. La mezcla se agitó durante 1/2 hora. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al aire. Se aislaron 3,42 g (96 %) de 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 0,72 min; LCMS: (ES) m/e 375,08 (M+H).

Etapas 3: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9Hcarbazol-3-carboxilato de etilo.

A 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (3,42 g, 9,11 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (3,05 g, 13,67 mmol) se añadió DMF (30 ml). La reacción se desgasificó y después se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,372 g, 0,456 mmol) y sal de potasio de ácido fosfórico acuoso (9,11 ml, 27,3 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de

reacción se enfrió, Se añadió LiCl al 10 % en agua y se recogió el precipitado. Se aislaron 3,57 g (99 %) de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

5 Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.
TR en HPLC: 0,86 min; LCMS: (ES) m/e 392,08 (M+H).

10 **Etapa 4: Ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxílico.**

10 A 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (3,57 g, 9,12 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (4 ml) se añadió hidróxido sódico (4,56 ml, 45,6 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas y, después, se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a un volumen mínimo. Se añadió HCl 1N y se recogió el precipitado. El precipitado se lavó y se secó para dar 3,2 g (97 %)

15 % de ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxílico.

Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min.
20 TR en HPLC: 0,71 min; LCMS: (ES) m/e 364,08 (M+H).

Etapa 5: 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida.

25 A ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxílico (500 mg, 1,376 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HCTU (1231 mg, 3,10 mmol), DMAP (378 mg, 3,10 mmol) y 3,3-difluoroazetidina, 1,0 HCl (401 mg, 3,10 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y se recogió el precipitado. Se aislaron 330 mg (55 %) de 6-((3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida.

El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes:

30 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 13,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

40 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

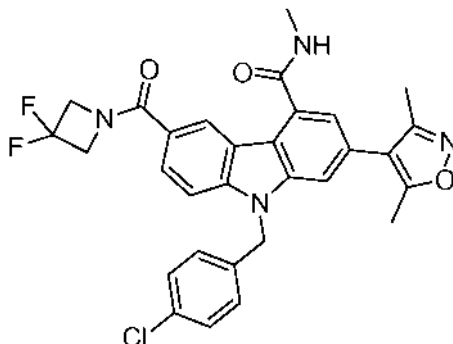
45 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

50 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.
TR en HPLC: 1,299 min; LCMS: (ES) m/e 439,16 (M+H).

55

Ejemplo 100**9-(4-clorobencil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida**

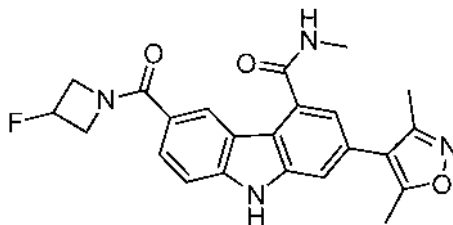
5



10 A 6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida (Ejemplo 16) (60 mg, 0,137 mmol) en un vial se añadió carbonato potásico (76 mg, 0,547 mmol), 18-corona-6 (3,62 mg, 0,014 mmol), acetona (1 ml) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (169 mg, 0,821 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con DMF, se filtró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-(4-clorobencil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida fue de 18,2 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,871 min; LCMS: (ES) m/e 563,17 (M+H).

Ejemplo 101**2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-N-metil-9Hcarbazol-4-carboxamida**

35

**Etapa 1: 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazole3-carboxilato de etilo.**

40 A ácido 7-bromo-3-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico (3,53 g, 9,64 mmol) en THF (30 ml) y DCM (6 ml) se añadió EDC (5,54 g, 28,9 mmol) y HOBT (4,43 g, 28,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1/4 de hora. Se añadieron metanamina, HCl 1,0 (2,60 g, 38,6 mmol) y DIEA (10,10 ml, 57,8 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y se recogió el precipitado. El precipitado se lavó con agua y se aislaron 3,6 g (99 %) de 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

45

Etapas 2: 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

A 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo (3,6 g, 9,49 mmol) en THF (50 ml) se añadió DDQ (5,72 g, 24,68 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3/4 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadieron bicarbonato sódico saturado y agua. La mezcla se agitó durante 1/2 hora. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al aire. Se aislaron 3,42 g (96 %) de 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

Etapas 3: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

A 7-bromo-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (3,42 g, 9,11 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (3,05 g, 13,67 mmol) se añadió DMF (30 ml). La reacción se desgasificó y después se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,372 g, 0,456 mmol) y sal de potasio de ácido fosfórico acuoso (9,11 ml, 27,3 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió LiCl al 10 % en agua y se recogió el precipitado. Se aislaron 3,57 g (99 %) de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo.

Etapas 4: Ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxílico.

A 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (3,57 g, 9,12 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (4 ml) se añadió hidróxido sódico (4,56 ml, 45,6 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas y, después, se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a un volumen mínimo. Se añadió HCl 1N y se recogió el precipitado. El precipitado se lavó y se secó para dar 3,2 g (97 %) de ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxílico.

Etapas 5: 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida.

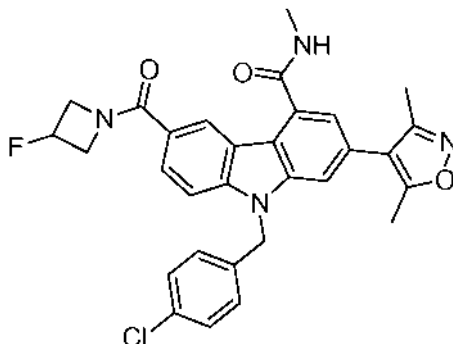
A ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(metilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxílico (632 mg, 1,739 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HCTU (1556 mg, 3,91 mmol), DMAP (478 mg, 3,91 mmol) y 3-fluoroazetidina, 1,0 HCl (437 mg, 3,91 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y se recogió el precipitado. Se aislaron 680 mg (93 %) de 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida. Se purificaron unos 60 mg de este compuesto mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters Xbridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida fue 12,0 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,197 min; LCMS: (ES) m/e 421,17 (M+H).

Ejemplo 102

9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida

5



10 A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida (60 mg, 0,143 mmol) en un vial se añadió carbonato potásico (79 mg, 0,571 mmol), 18-corona-6 (3,77 mg, 0,014 mmol), acetona (1 ml) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (176 mg, 0,856 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con DMF, se filtró y se sometió a purificación.

15 El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida fue 18,3 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %.

20 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

25 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

30 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

35 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

TR en HPLC: 1,774 min; LCMS: (ES) m/e 545,18 (M+H).

Los compuestos en la Tabla 6 se prepararon en un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 102:

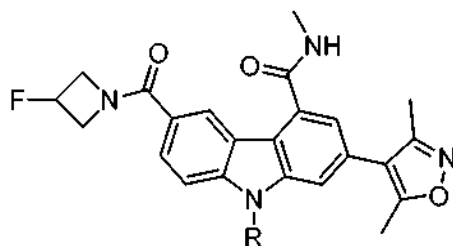
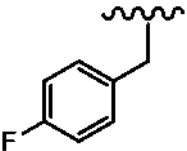
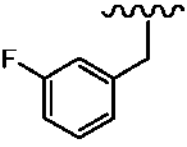
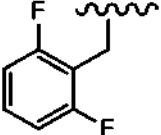
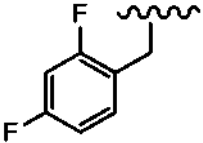
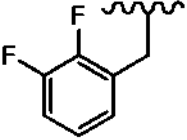
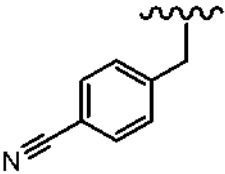
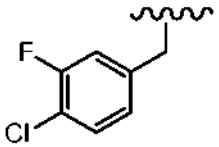
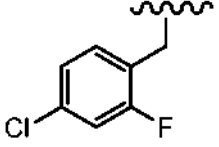
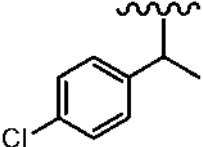
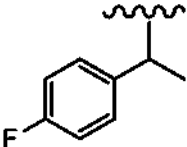
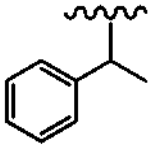
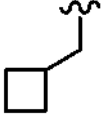



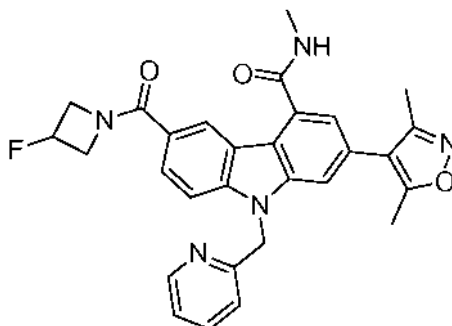
Tabla 6

N.º de ejemplo	R	TR en HPLC (min)	M+H	Método de HPLC
103		1,7	529,2	A
104		1,7	529,2	A
105		1,6	547,2	A
106		1,7	547,2	A
107		1,7	547,2	A
108		1,6	536,2	A
109		1,8	563,2	A
110		1,8	563,2	A
111		1,9	559,2	A

112		1,6	543	A
113		1,6	525,2	A
114		1,7	489,1	A
115		1,5	475,1	A

Ejemplo 116

5 **2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida**



10 A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida (71 mg, 0,169 mmol) en un vial pequeño se añadió trifenilfosfina (177 mg, 0,675 mmol), DIAD (0,131 ml, 0,675 mmol), THF (1,5 ml) y piridin-2-ilmetanol (73,7 mg, 0,675 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con DMF, se filtró y se sometió a purificación.

15 El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: 5-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue 6,1 mg y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue del 88 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

25 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

30 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

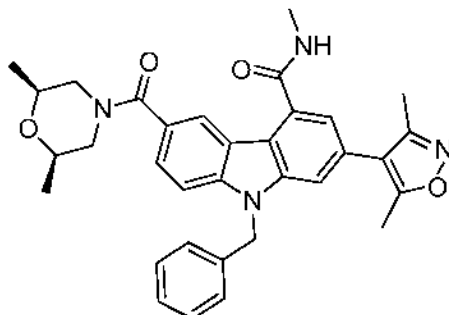
Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50

°C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

TR en HPLC: 1,320 min; LCMS: (ES) m/e 498,19 (M+H).

5 Ejemplo 117

9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida



10 A 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (80 mg, 0,149 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió hidruro sódico (13,12 mg, 0,328 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió yodometano (0,012 ml, 0,179 mmol) y, tras 15 minutos, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con DMF y los productos monoalquilados y dialquilados se separaron y se purificaron mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida fue 5,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 94 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

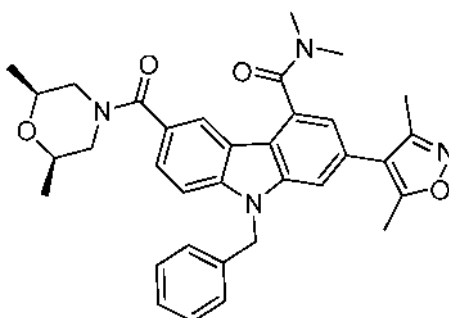
25 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

30 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

35 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,727 min; LCMS: (ES) m/e 551,27 (M+H).

40 Ejemplo 118

9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N,N-dimetil-9H-carbazol-4-carboxamida



El material en bruto (del Ejemplo 117) se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N,N-dimetil-9H-carbazol-4-carboxamida fue 3,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

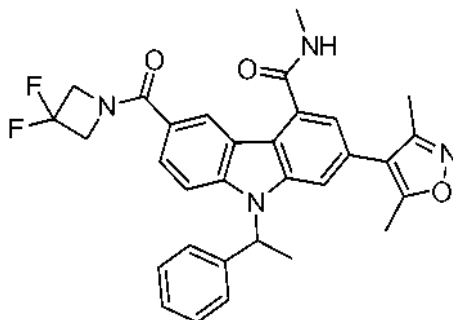
10 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

15 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,789 min; LCMS: (ES) m/e 565,28 (M+H).

Ejemplo 119

25

6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida



30

A 6-((3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida (220 mg, 0,416 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió hidruro sódico (36,6 mg, 0,916 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió yodometano (0,036 ml, 0,562 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con DMF y se sometió para el aislamiento de los productos monoalquilados y dialquilados.

35

El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue 5,3 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 94 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

45

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

50

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

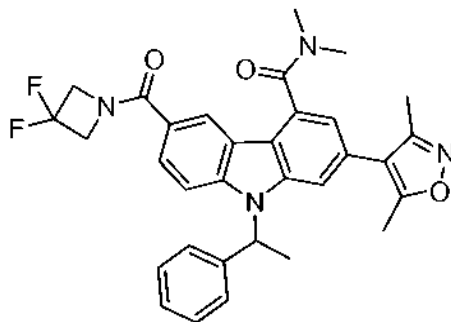
55

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

5 TR en HPLC: 1,819 min LCMS: (ES) m/e 543,22 (M+H)

Ejemplo 120

10 **6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N,N-dimetil-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida**



15 El material en bruto (del Ejemplo 119) se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes:
Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N,N-dimetil-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida fue 15,5 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

25 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

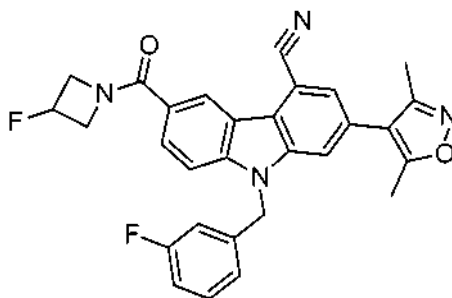
30 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

35 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

TR en HPLC: 1,877 min; LCMS: (ES) m/e 557,24 (M+H).

Ejemplo 121

40 **2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo**



45 A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida (62 mg,

0,121 mmol) en un vial se añadió DCM (1 ml) y reactivo de Burgess (28,7 mg, 0,121 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ½ hora. La reacción se concentró, se diluyó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 25 minutos, después una parada de 15 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento de 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo fue 9,1 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

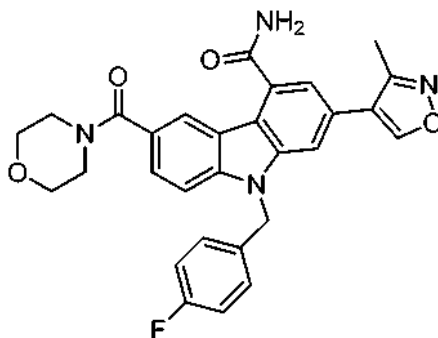
Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

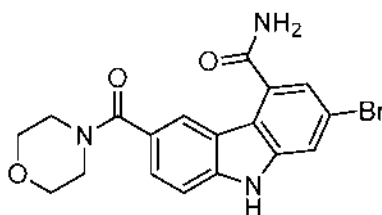
Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. TR en HPLC: 1,89 min; LCMS: (ES) m/e 497,171 (M+H).

Ejemplo 122

9-(4-fluorobencil)-2-(3-metil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



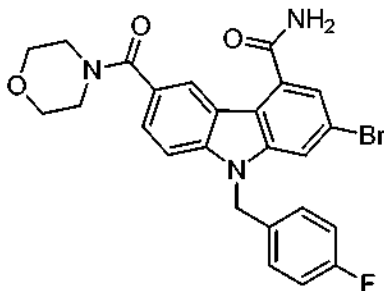
Etapa 1: 2-bromo-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



A una mezcla de 7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxílico acid (450 mg, 1,351 mmol) y TBTU en DMF (7,5 ml) se añadió TEA (0,235 ml, 1,688 mmol), seguido de morfolina (0,235 ml, 2,70 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se vertió en un embudo de decantación y se lavó con HCl ac. 1N (1 x

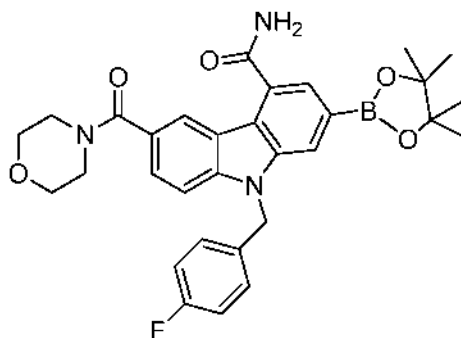
20 ml), solución de LiCl al 10 % (2 x 25 ml) y solución de NaCl ac. sat. (1 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g ISCO, que se eluyó sobre un gradiente de 15 min con 0 %-5 % de MeOH/DCM, para dar 2-bromo-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (400 mg, 76 %). MS (ES) 402 (M+1).

Etapas 2: 2-bromo-9-(4-fluorobencil)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



Una mezcla de 2-bromo-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (175 mg, 0,435 mmol), 1-(clorometil)-4-fluorobenceno (0,258 ml, 2,175 mmol), 18-corona-6 (10 mg, 0,435 mmol) y K₂CO₃ (241 mg, 1,740 mmol) en acetona (2 ml) se calentaron a 55 °C durante 12 horas. La reacción se filtró a través de una capa de celite y la capa se aclaró con DCM. El filtrado se concentró y el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en una columna de gel de sílice de 4 g ISCO que se eluyó sobre un gradiente de 10 min con 5 %-100 % de DCM/EtOAc, para dar 2-bromo-9-(4-fluorobencil)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida pura (50 mg, 22,5 %). MS (ES) 511 (M+1).

Etapas 3: 9-(4-fluorobencil)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



A una mezcla de 2-bromo-9-(4-fluorobencil)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (50 mg, 0,098 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (31,1 mg, 0,122 mmol), acetato potásico (24,04 mg, 0,245 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,00 mg, 4,90 μmol) en un vial con tapa de rosca se añadió dioxano (1 ml). El vial estaba provisto de una tapa dividida revestida con teflón. El sistema se evacuó al vacío (a través de una aguja de una vía distribuidora de nitrógeno/vacío) y se rellenoó con gas nitrógeno. El procedimiento se repitió tres veces. Se retiró la aguja y el vial se selló y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite y la capa de celite se aclaró con DCM (~5 ml). A continuación, el filtrado se concentró al vacío, para dar 9-(4-fluorobencil)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida en bruto, que se usó como tal en la siguiente etapa de acoplamiento. MS(ES) 558 (M+1).

Etapas 4: 9-(4-fluorobencil)-2-(3-metil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.

A una mezcla de 9-(4-fluorobencil)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida en bruto (25 mg, 0,045 mmol), 4-bromo-3-metilisoxazol (10,90 mg, 0,067 mmol) o 4-yodo-5-metilisoxazol (14,06 mg, 0,067 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,831 mg, 2,242 μmol) en un vial con tapa de rosca se añadió THF (0,5 ml), seguido de una solución acuosa 3N de fosfato tripotásico (0,037 ml, 0,112 mmol). El vial estaba provisto de una tapa dividida revestida con teflón y se evacuó al vacío (a través de una aguja de una vía distribuidora de nitrógeno/vacío) y se rellenoó con gas nitrógeno. El procedimiento se repitió tres veces. Se retiró la aguja y los viales se sellaron y se calentaron a 70 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con 1,5 ml de DMF. Las mezclas se filtraron a través de un filtro de jeringa de membrana de nylon de 0,45 micrómetros y se purificó en una Prep HPLC usando una columna Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato

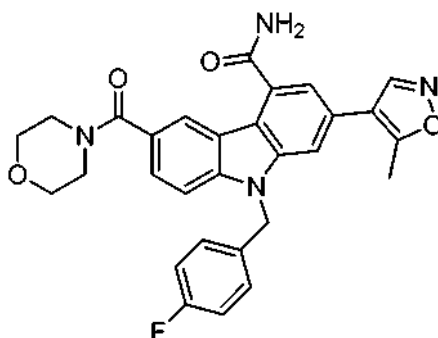
amónico 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min para dar 9-(4-fluorobencil)-2-(3-metil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (8 mg, 38 %). MS (ES) 523 (M+1). Tiempo de retención en la HPLC, 1,42 min.

- 5 Columna analítica: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,66 (s a, 4H), 3,57 (s a, 4H), 2,44 (s, 3H).
- 10

Ejemplo 123

9-(4-fluorobencil)-2-(5-metilisoxazol-4-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida

15



La reacción de 9-(4-fluorobencil)-6-(morpholine-4-carbonil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida bruta (25 mg, 0,045 mmol) con 4-yodo-5-metilisoxazol (14,06 mg, 0,067 mmol) usando las mismas condiciones descritas para la preparación del Ejemplo 121 dio 9-(4-fluorobencil)-2-(5-metilisoxazol-4-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (13 mg, 57 %). MS(ES) 513(M+1). Tiempo de retención en la HPLC, 1,47 min.

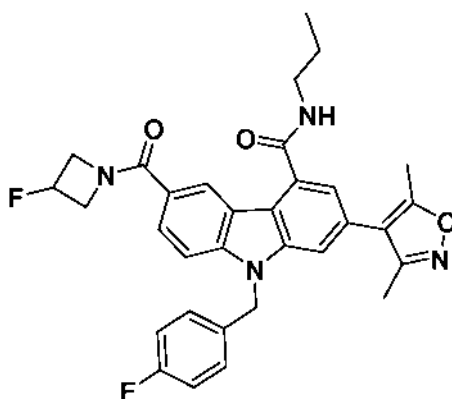
20

RMN ¹H (500 MHz, metan-d₄/CDCl₃) δ 8,65 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,80 (s a, 8H), 2,58 (s, 3H).

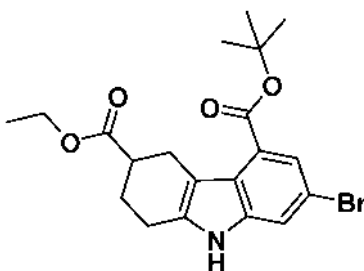
25 Ejemplo 124

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-N-propil-9H-carbazol-4-carboxamida

30



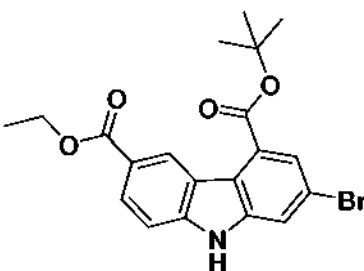
Etapas 1: 7-bromo-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo.



En un vial de reacción de 40 ml se añadió ácido 7-bromo-3-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico (0,752 g, 2,053 mmol) en THF (6 ml) para dar una solución, que se enfrió a 0 °C durante 15 minutos. Se
 5 añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo (0,735 ml, 4,11 mmol) lentamente durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0° C. A continuación se añadió eterato trifluoruro de boro (0,026 ml, 0,205 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a medida que el baño se calentó durante la noche. Después de 18 horas, la mezcla de reacción era transparente. A esta solución se añadió NaHCO₃ (0,863 g, 10,27 mmol) sólido y la
 10 reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, la reacción se filtró sobre Na₂SO₄ y se lavó con THF (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO) usando MeOH/DCM como eluyente. Tras la concentración de las fracciones, se recogió 7-bromo-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo (3) (0,32 g, 37 %). LC-MS [M+1] = 423.

Etapas 2: 5-terc-butil 3-etil 7-bromo-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de etilo.

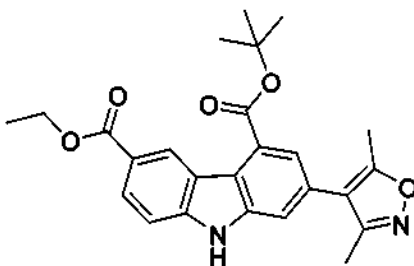
15



En un vial de reacción de 40 ml se añadió THF (100 ml), DDQ (2,139 g, 9,23 mmol) y 7-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo (1,500 g, 3,55 mmol). Se dejó a reflujo durante 90 minutos. La
 20 LCMS muestra todo el producto y los subproductos de DDQ. La reacción se concentró a sequedad y después se diluyó con una solución saturada diluida de bicarbonato sódico. Un sólido blanco comenzó a precipitar tras la agitación. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y, después, con éter dietílico. Se recogió 7-bromo-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo en forma de un sólido de color blanco (0,95 g, 65 %). LC-MS [M+1] = 419.

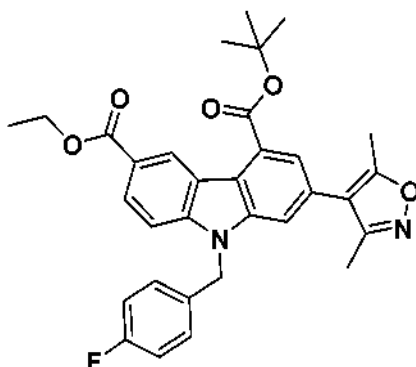
25

Etapas 3: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo



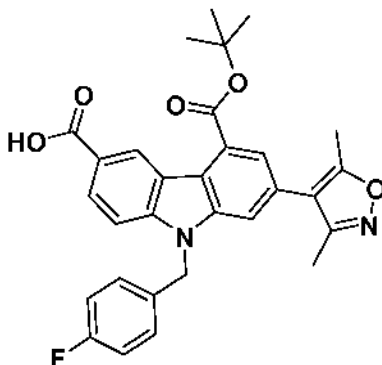
A 7-bromo-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo (0,500 g, 1,195 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (0,347 g, 1,554 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,039 g, 0,060 mmol) se añadió una solución de fosfato potásico 3,0M (1,195 ml, 3,59 mmol) y THF (3,98 ml). La reacción se tapó con una tapa revestida de teflón y se desgasificó 3 veces con gas nitrógeno y se calentó a 65 °C durante 30 minutos. La reacción se completó. A continuación, se concentró la reacción, se recogió en agua (75 ml) y se trituró durante 20
 35 minutos. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a través de una corriente de aire durante una noche. El producto se recogió como un sólido blanquecino (0,48 g, 92 %). LC-MS [M+1] = 435.

Etapas 4: 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo.



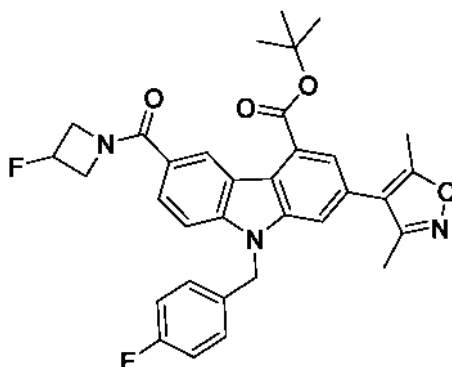
5 A 3-etil 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butilo (0,455 g, 1,047 mmol) se añadió acetona (1,0 ml), carbonato potásico (0,579 g, 4,19 mmol), 10 mg de 18-corona-6 y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno (0,227 g, 1,571 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 2 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad. Al residuo se añadió acetato de etilo/agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en 2 ml de DCM y se purificó sobre una columna de 24 gramos ISCO usando 0-100 % de acetato de etilo/heptano. Tras la concentración de las fracciones, se recogió 3-etil 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butilo en forma de un aceite transparente (0,495 g, 87 %). LC-MS [M+1] = 543. RMN ¹H (400MHz, Metanol-d₄) δ 9,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 2H), 7,11 - 6,99 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,46 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,83 - 1,75 (m, 9H), 1,48 (t, J=7,2 Hz, 3H).

15 **Etapas 5: Ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-3-carboxílico.**



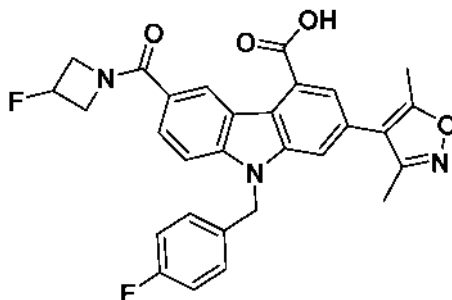
20 A un vial de reacción de 40 ml se añadió 3-etil 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butilo (0,350 g, 0,645 mmol), THF, MeOH y una solución de NaOH al 20 % (0,645 g, 3,23 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 4 horas. La CL muestra saponificación completa. Los volátiles se retiraron y se añadió hielo al matraz. La suspensión se acidificó con HCl concentrado y los sólidos se filtraron y se lavaron repetidamente con agua. La torta de filtro se dejó secar durante una noche bajo una corriente de aire. El ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-3-carboxílico se recogió en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, 39 %). LC-MS [M+1] = 515.

Etapas 6: 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxilato de terc-butilo.



5 A ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-3-carboxílico (250 mg, 0,486 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HCTU (628 mg, 1,579 mmol), DMAP (193 mg, 1,579 mmol) y 3-fluoroazetidina, HCl 1,0 (176 mg, 1,579 mmol). La LCMS muestra finalización de la reacción después de 1 hora. Se añadió agua y se formó un precipitado de color blanco. El sólido se retiró por filtración y se recogió. A continuación, el Sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó sobre una columna de 24 gramos ISCO usando 0-100 % de acetato de etilo/heptano. Tras la concentración de las fracciones, se recogió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color blanco (0,105g, 38 %). LC-MS [M+1] = 572.

Etapa 7: Ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxílico.



15 A un vial de 2 dram se añadió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxilato de terc-butilo (0,095 g, 0,166 mmol), DCM (1 ml) y TFA (0,128 ml, 1,662 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC muestra la conversión completa en el producto. La reacción se concentró, se diluyó con 2 ml de éter y se filtró para dar ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxílico (0,081 g, 95 %) en forma de un sólido de color marrón claro. LC-MS [M+1] = 516.

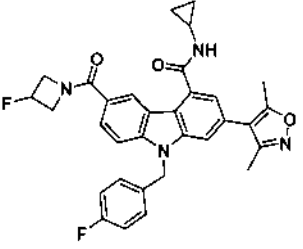
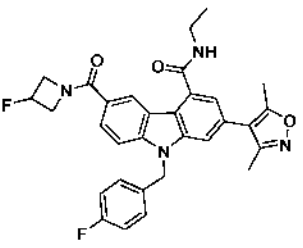
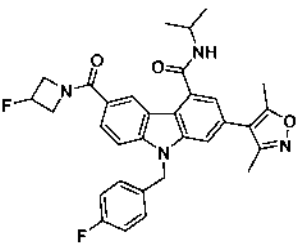
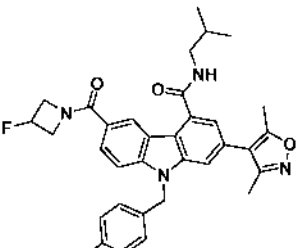
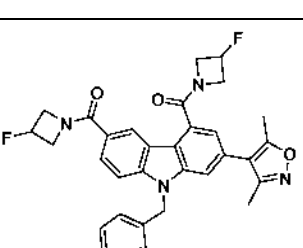
Etapa 8: 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-N-propil-9H-carbazol-4-carboxamida.

25 A ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxílico (0,020 g, 0,039 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HCTU (0,035 g, 0,087 mmol), DMAP (10,66 mg, 0,087 mmol) y propan-1-amina (8,34 mg, 0,087 mmol). La LCMS muestra finalización de la reacción después de 1 hora. Después, la reacción se concentró, se diluyó con MeOH y se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nylon de 0,45 µm. A continuación, el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 5-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación, para dar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-N-propil-9H-carbazol-4-carboxamida (10,9 mg, 49 %). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC = 1,76 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método b}). MS (ES): m/z = 557 [M+H]⁺. Condiciones de inyección 2: Tiempo de ret. en HPLC = 1,76 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA;

Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método c}). MS (ES): m/z = 557 [M+H]⁺.

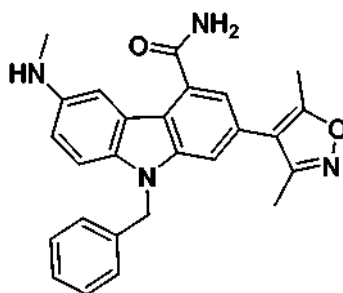
Los compuestos enumerados en la Tabla 7 se prepararon usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 124 con el reactante de amina adecuada en la etapa final.

Tabla 7

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret.	Método de HPLC
125		N-ciclopropil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida	555	1,680	B
126		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-((3-fluoro-1-azetidil) carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida	543	1,744	B
127		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-N-isopropil-9H-carbazol-4-carboxamida	557	1,750	B
128		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-N-isobutil-9H-carbazol-4-carboxamida	571	1,850	B
129		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4,6-bis((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol	573	1,792	B

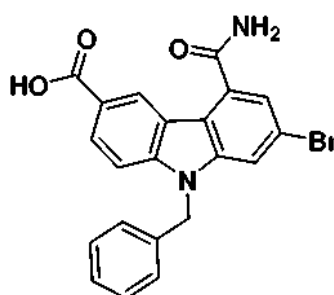
Ejemplo 130

9-Bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida



5

Etapa 1: Ácido 9-bencil-7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxílico.



10

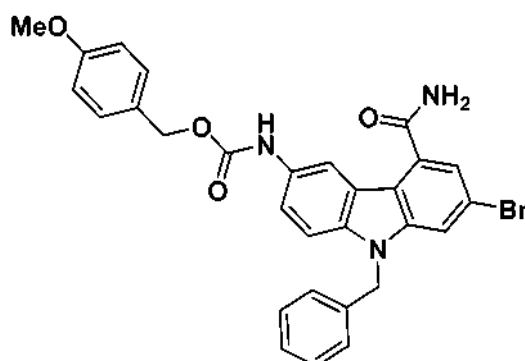
A 7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (1,000 g, 2,77 mmol) se añadió acetona (1,0 ml), carbonato potásico (1,531 g, 11,07 mmol), 18-corona-6 (0,073 g, 0,277 mmol) y (bromometil)benceno (0,710 g, 4,15 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 2 horas. La LCMS muestra consumo del material de partida después de 2 horas. Después, la reacción se concentró a sequedad. El material resultante, 9-bencil-7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml usando agua (20 ml)/THF (50 ml)/MeOH (10 ml). A la solución se añadieron 10 ml de una solución de NaOH al 25 %. A continuación, la reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La CL muestra saponificación completa. Los volátiles se retiraron y se añadió hielo al matraz. La suspensión se acidificó con HCl conc. y los sólidos se filtraron se lavaron repetidamente con agua. La torta de filtro se dejó secar durante la noche bajo una corriente de aire. Se recogió ácido 9-bencil-7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,05 g, 90 %). LC-MS [M+1] = 423. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,20 (a, S, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,81 (a, S, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H).

15

20

Etapa 2: 9-bencil-7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-ilcarbamato de 4-metoxibencilo

25

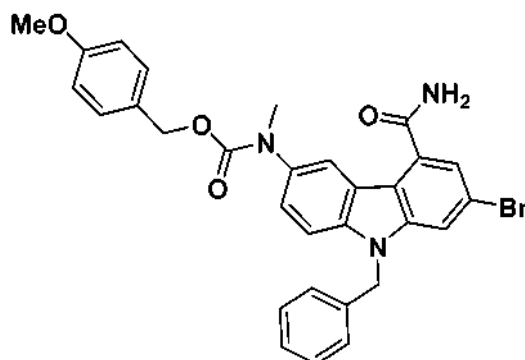


El ácido 9-bencil-7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxílico (0,170 g, 0,402 mmol) se mezcló con tamices moleculares de 4A (0,100 g, 0,402 mmol) en dioxano (2,008 ml). A la mezcla se añadió Et₃N (0,138 ml, 0,992 mmol) y fosforazidato de difenilo (0,214 ml, 0,992 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. La LCMS mostró la formación de isocianato (aducto de OMe). A continuación, se añadió (4-metoxifenil)metanol (0,277 g, 2,008 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La LCMS mostró formación del producto deseado. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se purificó en una columna de 24 gramos ISCO usando 0-100 % de acetato de etilo/heptano. Tras la concentración de las fracciones, se recogió 9-bencil-7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-ilcarbamato de 4-metoxibencilo en forma de un sólido de color blanquecino (0,19 g, 85 %). LC-MS [M+1]

30

35

= 522.

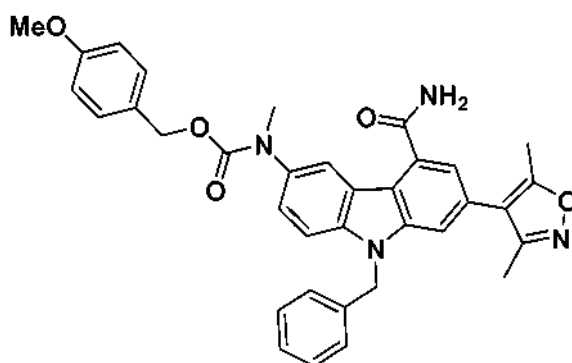
Etapas 3: 9-bencil-7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-il(metil)carbamato de 4-metoxibencilo

5

A un vial de reacción de 40 ml se añadió (9-bencil-7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-il)carbamato de 4-metoxibencilo (0,095 g, 0,170 mmol), Cs_2CO_3 (0,166 g, 0,510 mmol) y acetona (2,5 ml). La reacción se enfrió a 5 °C y yodometano (0,011 ml, 0,179 mmol) se añadió mediante una jeringa. La reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LC muestra un 10 % de conversión. A continuación, la reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La LC muestra un 30 % de conversión. Se añadió MeI adicional y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. La LC muestra un 70 % de producto monoalquilado junto con la amida dialquilada. La reacción se concentró, se diluyó con agua y se retiró por filtración un sólido de color amarillento y se recogió 9-bencil-7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-il(metil)carbamato de 4-metoxibencilo como una mezcla de productos monoalquilados y dialquilados (0,060 g, 62 %). LC-MS $[\text{M}+1] = 573$.

10

15

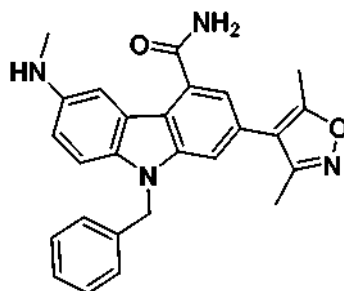
Etapas 4: 9-bencil-5-carbamoyl-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il(metil)carbamato de 4-metoxibencilo

20

A (9-bencil-7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-il)carbamato de 4-metoxibencilo (0,490 g, 0,856 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,191 g, 0,856 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,558 g, 0,856 mmol) se añadió una solución 3,0M de fosfato potásico (0,856 ml, 2,57 mmol) y THF (2,85 ml). La reacción se tapó con una tapa revestida con teflón y se desgasificó. A continuación, la reacción se calentó a 65 °C durante 30 minutos, una vez que se consideró que la reacción se había completado. La reacción se concentró, se recogió en agua (75 ml) y se trituró durante 20 minutos. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a través de una corriente de aire durante una noche. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanquecino (0,42 g, 83 %). LC-MS $[\text{M}+1] = 589$.

25

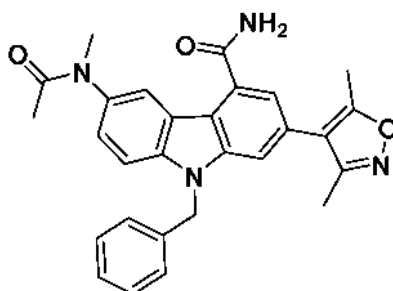
30

Etapas 5: 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida.

A un vial de reacción de 20 ml se añadió (9-bencil-5-carbamoi-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)(metil)carbamato de 4-metoxibencilo (0,040 g, 0,068 mmol), DCM (1 ml), anisol (0,074 ml, 0,680 mmol) y TFA (0,052 ml, 0,680 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La LCMS muestra la conversión completa en el producto. La muestra se concentró y se agitó con 10 ml) de NH₃/MeOH 7N durante 15 minutos. Se añadió éter y el sólido se trituró durante la noche. Tras la filtración, se recogió un sólido de color pardo y se lavó con éter. El sólido se secó a través de una corriente de aire durante 2 horas para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,024 g, 83 %). LC-MS [M+1] = 425.

10 Ejemplo 131

9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(N-metilacetamido)-9H-carbazol-4-carboxamida



A un vial de 2 dram se añadió 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,040 g, 0,094 mmol), DCM (0,5 ml), piridina (0,037 g, 0,471 mmol) y cloruro de acetilo (0,074 g, 0,942 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con HCl 1N y se extrajo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos se recogieron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante LCMS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 5-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación por centrifugación, para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(N-metilacetamido)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,8 mg, 1,7 %). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

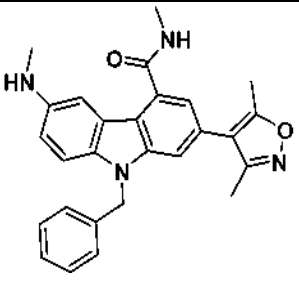
Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC = 1,49 min, Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método b}) MS (ES): m/z = 467 [M+H]⁺.

Condiciones de inyección 2: Tiempo de ret. en HPLC = 1,46 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método c}). MS (ES): m/z = 467 [M+H]⁺.

Los compuestos enumerados en la Tabla 8 se prepararon usando el mismo procedimiento indicado para la preparación del Compuesto 131.

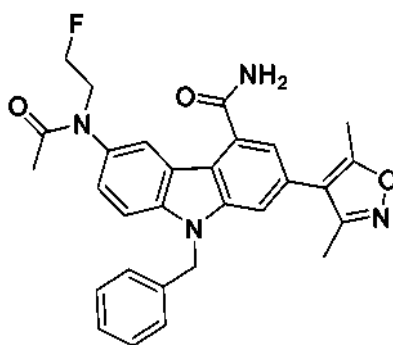
Tabla 8

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret.	Método de HPLC
132		6-(acetil(metil)amino)-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida	481	1,604	B

133		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida	439	1,672	B
-----	---	--	-----	-------	---

Ejemplo 134**6-(acetil(2-fluoroetil)amino)-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida**

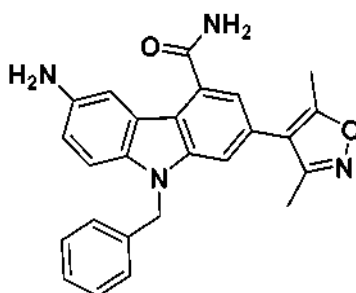
5



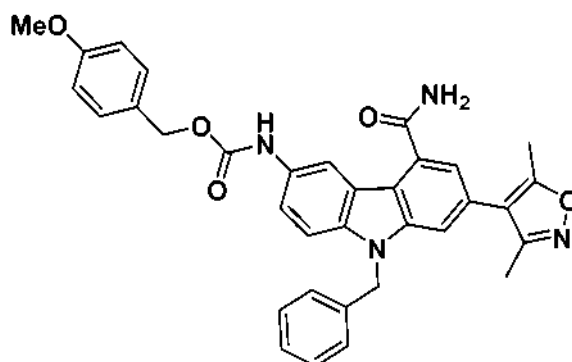
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones descritas para la preparación de (131) a partir de 2-fluoro-etilbromuro. La reacción se realizó a una temperatura de 80 °C durante 2 horas. El material en bruto se purificó mediante LCMS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación, para dar 6-(acetil(2-fluoroetil)amino)-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida (3,6 mg, 15,7 %). (Tiempo de ret. en HPLC = 1,64 min ^{Método b}). MS (ES): m/z = 499 [M+H]⁺.

Ejemplo 135**6-amino-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida**

20

**Etapa 1: 9-bencil-5-carbamoiil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-ilcarbamato de 4-metoxibencilo**

25



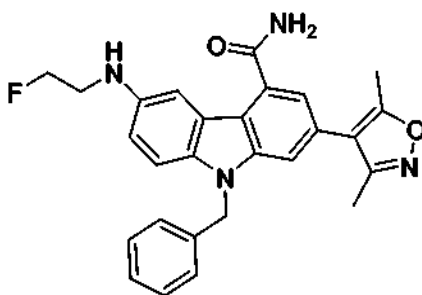
5 A (9-bencil-7-bromo-5-carbamoyl-9H-carbazol-3-il)carbamato de 4-metoxibencilo (0,500 g, 0,895 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,260 g, 1,164 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,029 g, 0,045 mmol) se añadió una solución 3,0M de fosfato potásico (0,895 ml, 2,69 mmol) y THF (2,98 ml). La reacción se tapó con una tapa revestida con teflón y se desgasificó y se calentó a 65 °C durante 30 minutos. A continuación, se concentró la reacción, se recogió en agua (75 ml) y se trituró durante 20 minutos. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a través de una corriente de aire durante una noche. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanquecino (0,475 g, 92 %). LC-MS [M+1] = 575. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,68 - 9,52 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,75 - 7,58 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 - 7,14 (m, 6H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Etapa 2: 6-amino-9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida.

15 A un vial de reacción de 20 ml se añadió (9-bencil-5-carbamoyl-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)carbamato de 4-metoxibencilo (0,600 g, 1,044 mmol), DCM, anisol (1,141 ml, 10,44 mmol) y TFA (0,804 ml, 10,44 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La LCMS mostró conversión completa en el producto. La muestra se concentró y se agitó con 10 ml de NH₃/MeOH 7N durante 15 minutos. Se añadió éter y el sólido se trituró durante la noche y la 6-amino-9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida se retiró por filtración en forma de un sólido de color marrón claro (0,378 g, 88 %). (Tiempo de ret. en HPLC = 1,498 min^{Método b}). MS (ES): m/z = 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

25 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-fluoroetilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida



30 A un vial de 2 dram se añadió 6-amino-9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,020 g, 0,049 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (0,012 g, 0,097 mmol), carbonato sódico (0,021 g, 0,195 mmol) y DMF (1 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después, la reacción se concentró, se diluyó con DMSO (1,5 ml) y el material en bruto se purificó mediante LCMS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(2-fluoroetilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida (4,3 mg, 19 %). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

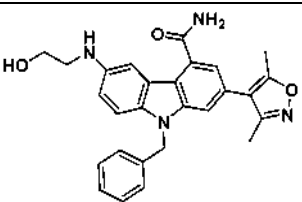
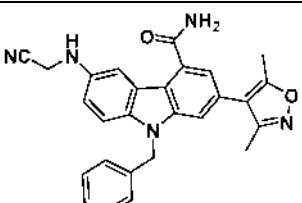
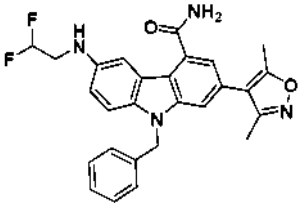
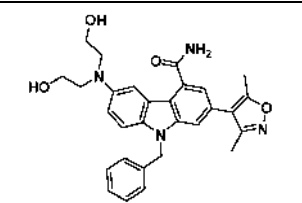
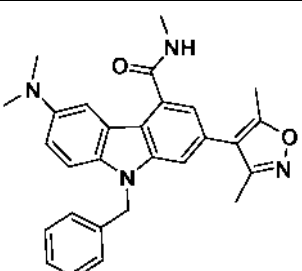
40 Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC = 1,674 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método b}) MS (ES): m/z = 457 [M+H]⁺.

5

Condiciones de inyección 2: Tiempo de ret. en HPLC = 1,357 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 $^{\circ}\text{C}$; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método c}). MS (ES): $m/z = 457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

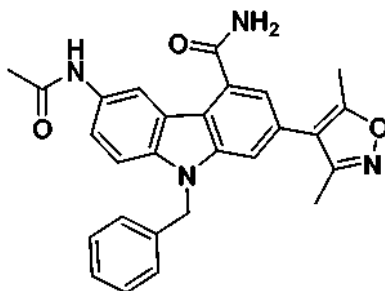
Los compuestos enumerados en la Tabla 9 se prepararon usando el mismo procedimiento indicado anteriormente para la síntesis del compuesto 136.

Tabla 9

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Tiempo de ret.	Método de HPLC
137		9-bencil-2-((2-hidroxiethyl)amino)-6-((3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida	455	1,302	B
138		9-bencil-6-((cianometil)amino)-2-((3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida	450	1,593	B
139		9-bencil-6-((2,2-difluoroetil)amino)-2-((3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida	475	1,742	B
140		9-bencil-6-(bis(2-hidroxiethyl)amino)-2-((3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida	499	1,346	B
141		9-bencil-6-(dimetilamino)-2-((3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida	453	1,392	B

Ejemplo 142

6-acetamido-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida



5

A un vial de 2 dram se añadió 6-amino-9-bencil-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,015 g, 0,037 mmol), DCM (0,5 ml), piridina (0,014 g, 0,183 mmol) y cloruro de acetilo (8,61 mg, 0,110 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nylon de 0,45 μ m. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LCMS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 60 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 6-acetamido-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida (7,0 mg, 41 %). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC = 1,410 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método b}) MS (ES): m/z = 453 [M+H]⁺.

30

Condiciones de inyección 2: Tiempo de ret. en HPLC = 1,400 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método c}). MS (ES): m/z = 453 [M+H]⁺.

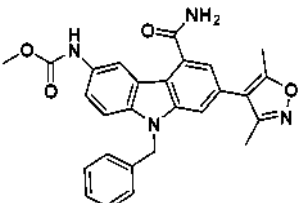
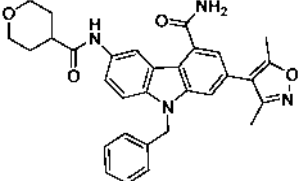
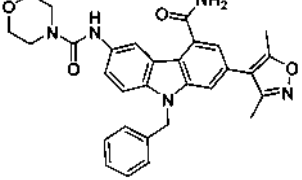
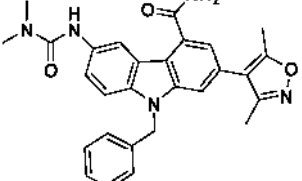
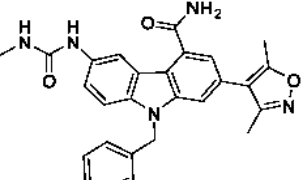
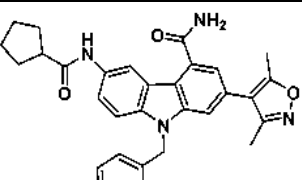
35

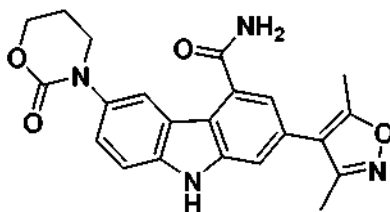
Los compuestos enumerados en la Tabla 10 se prepararon usando el mismo procedimiento con el cloruro de ácido adecuado, cloruro de carbamoilo o cloruro de sulfonilo.

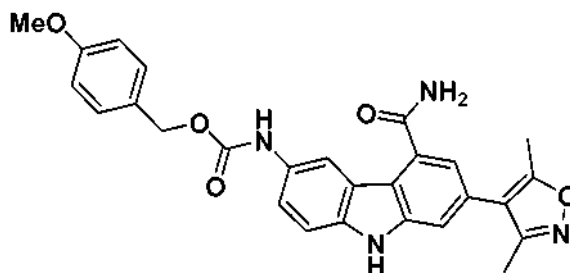
40

Tabla 10

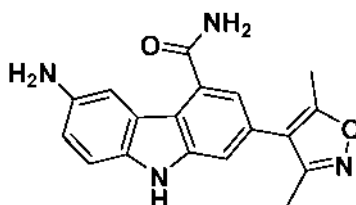
N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret.	Método de HPLC
143		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilsulfonamido)-9H-carbazol-4-carboxamida	489	1,554	B

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret.	Método de HPLC
144		(9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-3-il)carbamato de metilo	469	1,630	B
145		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)amino)-9H-carbazol-4-carboxamida	523	1,555	B
146		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((4-morfolinilcarbonil)amino)-9H-carbazol-4-carboxamida	524	1,520	B
147		9-bencil-6-((dimetilcarbamoil) amino) -2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida	482	1,529	B
148		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((metilcarbamoil) amino)-9H-carbazol-4-carboxamida	468	1,466	B
149		9-bencil-6-((ciclopentilcarbonil) amino)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida	507	1,760	B

Ejemplo 150**2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida**

Etapas 1: 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-ilcarbamato de 4-metoxibencilo

5 Se mezcló ácido 7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-carboxílico (0,450 g, 1,351 mmol) se mezcló con tamices moleculares de 4A (0,100 g, 1,351 mmol) en dioxano (10 ml). A la mezcla se añadió Et₃N (0,465 ml, 3,34 mmol) y fosforazidato de difenilo (0,721 ml, 3,34 mmol). Después, la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. La LCMS mostró la formación de isocianato (aducto de OMe). A continuación, se añadió (4-metoxifenil)metanol (0,933 g, 6,75 mmol) a la mezcla y la agitación se continuó a 80 °C durante 16 horas. La LCMS mostró formación del producto deseado. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con DCM/MeOH y, después, se concentró. A este residuo se añadió agua y DCM, y se separaron las capas. La CAPA orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadieron (7-bromo-5-carbamoil-9H-carbazol-3-il)carbamato de 4-metoxibencilo a un vial de reacción de 40 ml y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (0,362 g, 1,621 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,044 g, 0,068 mmol), THF (10 ml) y una solución de fosfato potásico 3,0M (1,351 ml, 4,05 mmol). La mezcla se tapó y se bombeó/purgó con nitrógeno 3 veces. A continuación, la reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La LC mostró reacción completa. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y agua, y se separaron las capas. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se diluyó con DCM y se purificó en una columna de 40 gramos ISCO usando 0-100 % de acetato de etilo/heptano. Tras la concentración de las fracciones, el producto se recogió en forma de un sólido de color blanquecino (0,44 g, 67 %). LC-MS [M+1] = 20 485.

Etapas 2: 6-amino-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida

25 A un vial de reacción de 40 ml se añadió (5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il)carbamato de 4-metoxibencilo (0,100 g, 0,206 mmol), DCM, anisol (0,022 g, 0,206 mmol) y TFA (0,016 ml, 0,206 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró. La anilina se trató con 1 ml de NH₃/MeOH y se concentró. A continuación, el producto en bruto se suspendió en éter y se agitó durante 15 minutos. Se retiró por filtración un sólido de color pardo y se lavó con éter. Después de secarse, se recogió 6-amino-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida en forma de un sólido de color parduzco (0,051 g, 77 %). LC-MS (M+1 = 321).

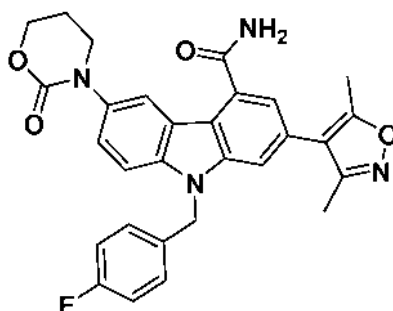
Etapas 3: 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida

35 A un vial de 2 dram se añadió 6-amino-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,240 g, 0,749 mmol), DCM (1 ml), piridina (0,296 g, 3,75 mmol) y carbonocloridato de 3-cloropropilo (0,129 g, 0,824 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Al residuo en un vial de 2 dram se añadió acetona (1 ml) y carbonato potásico (0,414 g, 3,00 mmol). La reacción se selló y se calentó a 75 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró, se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó por HPLC usando 40-100 % de MeOH/agua (disolvente A (90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA), disolvente B (10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA), gradiente de 12 min, carrera de 16 minutos, 25 ml/min). Tras la concentración del disolvente mediante evaporación rotatoria, el producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (75,0 mg, 25 %). La pureza final se determinó mediante HPLC. Condiciones de inyección: Tiempo de ret. en HPLC= 0,64 min. Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método 1}), MS (ES): m/z = 405 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 151

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



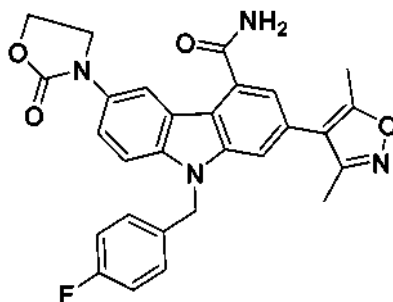
5

A 2-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,013 g, 0,033 mmol) se añadió acetona (1,0 ml), carbonato potásico (0,018 g, 0,132 mmol), 18-corona-6 (0,869 mg, 3,29 μ mol) y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno (9,51 mg, 0,066 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 2 horas. la LCMS mostró consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta sequedad. A continuación, se añadió 1 ml de DMSO y la mezcla se filtró a través de una frita. La solución se purificó mediante HPLC usando 40-100 % de MeOH/agua (disolvente A (90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA), disolvente B (10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA), gradiente de 12 min, carrera de 16 minutos, 25 ml/min). Tras la concentración del disolvente mediante evaporación rotatoria, el producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8,0 mg, 47 %). La pureza final se determinó mediante inyección de LCMS. Condiciones de inyección: Tiempo de ret. en HPLC = 0,83 min. Columna: Waters Acquity SDS BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2,20 minutos. Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método 1}), MS (ES): m/z = 513 [M+H]⁺. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,40 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,70 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 2H).

25

Ejemplo 152

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



30

El compuesto del título anterior se preparó de acuerdo con las condiciones descritas para la preparación del compuesto **150** a partir de carbonocloridato de 2-cloroetilo. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: 15-50 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación (7,2 mg, 28 %). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

35

Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC = 1,621 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método b}). MS (ES): m/z = 499 [M+H]⁺.

40

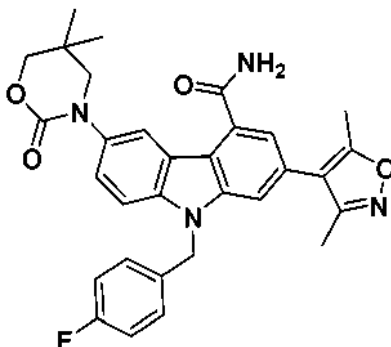
Condiciones de inyección 2: Tiempo de ret. en HPLC = 1,617 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método c}). MS (ES): m/z = 499

45

[M+H]⁺.

Ejemplo 153

- 5 **2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida**



- 10 El compuesto del título anterior se preparó de acuerdo con las condiciones descritas para la preparación del compuesto 150 a partir de carbonocloridato de 3-cloro-2,2-dimetilpropilo. El material en bruto se purificó mediante LCMS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación (14,6mg, 51 %). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

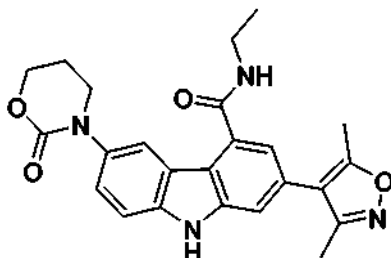
- 20 Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC= 1,640 min. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método} b)MS (ES): m/z = 541 [M+H]⁺.

- 25 Condiciones de inyección 2: Tiempo de ret. en HPLC= 1,640 min. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método} c). MS (ES): m/z = 541 [M+H]⁺.

30

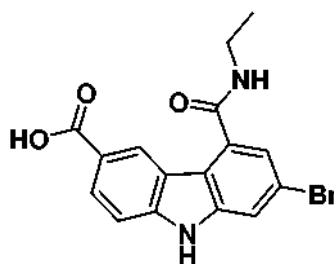
Ejemplo 154

- 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida**



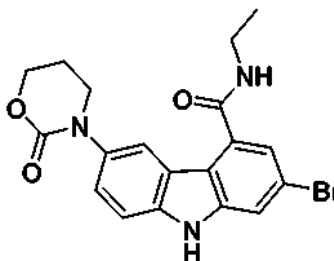
35

- Etapa 1: Ácido 7-bromo-5-(etilcarbamoil)-9H-carbazol-3-carboxílico.**



5 A 7-bromo-5-(etilcarbamoyl)-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo (0,440 g, 1,130 mmol) se añadió agua (2 ml)/THF(5 ml)//MeOH (1 ml). A continuación, se añadió 1 ml de una solución de NaOH al 20 %. La reacción se calentó a 70°C durante 4 horas. La LC mostró saponificación completa. Los volátiles se retiraron y se añadió hielo al matraz. La suspensión se acidificó con HCl concentrado y los sólidos se filtraron y se lavaron repetidamente con agua. La torta de filtro se dejó secar durante la noche bajo una corriente de aire. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanquecino (0,36g, 88 %). LC-MS [M+1] = 362.

10 **Etapla 2: 2-bromo-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida.**



15 Se mezcló ácido 7-bromo-5-(etilcarbamoyl)-9H-carbazol-3-carboxílico (0,250 g, 0,692 mmol) con tamices moleculares de 4A (0,100 g, 0,692 mmol) en dioxano (3 ml). A la mezcla se añadió Et₃N (0,238 ml, 1,710 mmol) y fosforazidato de difenilo (0,370 ml, 1,710 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. La LCMS mostró la formación de isocianato (aducto de OMe). A continuación, se añadió 3-cloropropan-1-ol (0,327 g, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La LCMS mostró formación del producto deseado. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con DCM/MeOH y, después, se concentró. Al residuo resultante se añadió carbonato potásico (0,383 g, 2,77 mmol) y acetona (7 ml). A continuación, la reacción (suspensión amarilla) se calentó a 80 °C durante 24 horas. La reacción se concentró, se diluyó con 20 ml de agua y el sólido se retiró por filtración y se lavó con agua, para dar 2-bromo-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,19 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino usado sin purificación en la siguiente etapa. LC-MS [M+1] = 417.

25 **Etapla 3: 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida.**

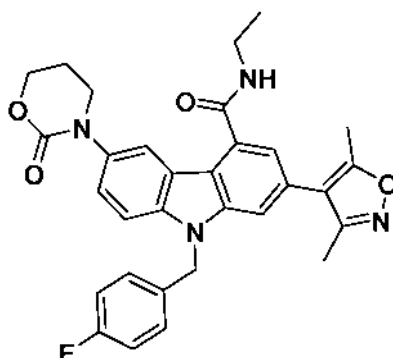
30 Se diluyó 2-bromo-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,300 g, 0,721 mmol) con THF (5 ml) en un vial de reacción de 40 ml. A continuación, se añadieron 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,193 g, 0,865 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,023 g, 0,036 mmol) y solución de fosfato potásico 3,0M (0,721 ml, 2,162 mmol). La mezcla se tapó y se bombeó/purgó con nitrógeno 3 veces. A continuación, la reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La LC mostró reacción completa. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y agua, y se separaron las capas. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se diluyó con DCM (1,5 ml) y se purificó en una columna de 24 gramos ISCO usando 0-15 % de metanol/DCM. Tras la concentración de las fracciones, se recogió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (0,090 g, 29 %). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

40 Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC= 1,110 min. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método}^b)MS (ES): m/z = 433 [M+H]⁺.

45 Condiciones de inyección 2: Tiempo de ret. en HPLC= 1,120 min. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método}^c). MS (ES): m/z = 433 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



5

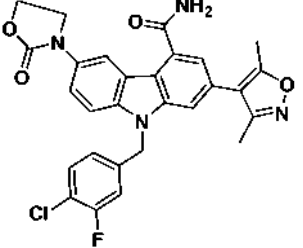
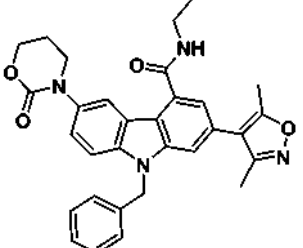
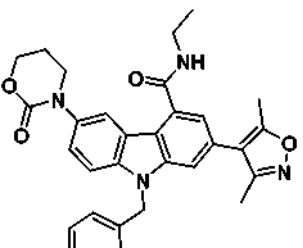
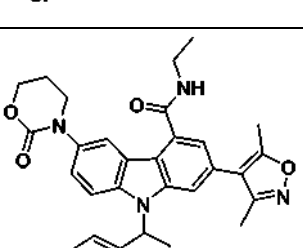
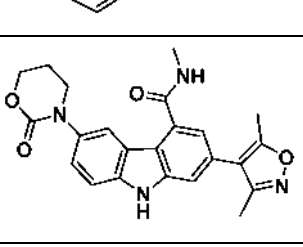
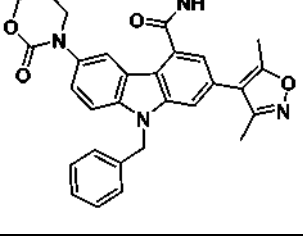
A 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,020 g, 0,046 mmol) se añadió acetona (1,0 ml), carbonato potásico (0,026 g, 0,185 mmol), 18-corona-6 (1,222 mg, 4,62 μ mol) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (0,019 g, 0,092 mmol). A continuación, la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. la LCMS mostró consumo del material de partida. A continuación, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con DMSO y se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nylon de 0,45 μ m. El material en bruto se purificó mediante LCMS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (0,6 mg, 2,2 %). Se usó una sola inyección en LCMS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Tiempo de ret. en HPLC = 1,590 min, columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. (Tiempo de ret. en HPLC^{Método b}). MS (ES): m/z = 541 [M+H]⁺.

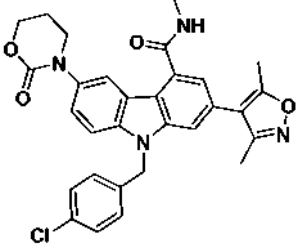
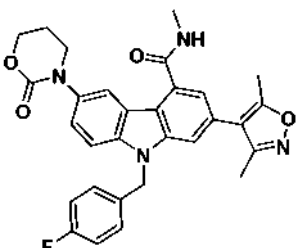
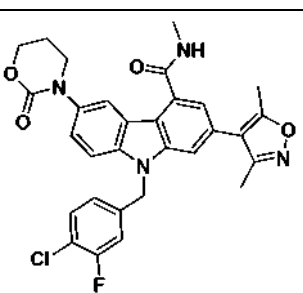
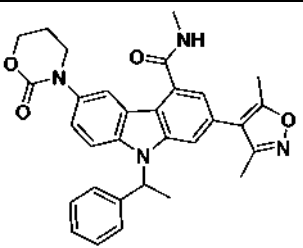
25 Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 11 se prepararon usando el mismo procedimiento que se indica en la preparación de los compuestos 150 a 155 usando el bromuro de bencilo o cloruro de bencilo adecuados.

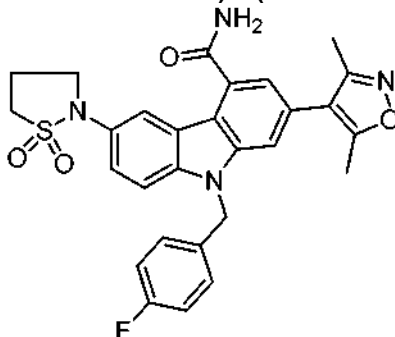
Tabla 11

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret.	Método de HPLC
156		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	494	1,531	B
157		9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	529	1,580	B

158		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-fenilettil)-9H-carbazol-4-carboxamida	509	1,510	B
159		9-(2,5-difluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	531	1,450	B
160		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	523	1,660	B
161		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	481	1,591	B
162		9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	515	1,737	B
163		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9-(1-fenilettil)-9H-carbazol-4-carboxamida	495	1,688	B

164		9-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	533	1,287	B
165		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	523	1,570	B
166		9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	557	1,700	B
167		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida	537	1,670	B
168		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	419	0,98	B
169		9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	509	1,490	B

170		9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	543	1,630	B
171		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	527	1,470	B
172		9-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida	561	1,580	B
173		2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida		1,520	B

Ejemplo 174**2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida**

5

A una solución de 6-amino-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida (20 mg, 0,047 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TEA (0,020 ml, 0,140 mmol) seguido de la adición de cloruro de 3-cloropropan-1-sulfonilo (8,51 μ l, 0,070 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío, para dar 6-(3-cloropropilsulfonamido)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida en bruto. MS (EI) 569 (M+1).

10

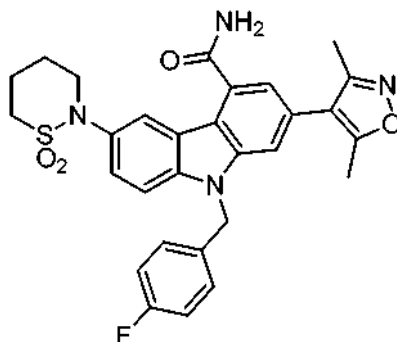
El material en bruto se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) y se añadió carbonato de cesio (30,4 mg, 0,093 mmol).

Después, la mezcla se calentó a 75 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (1,5 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nylon de 0,45 µm. El material en bruto se purificó en una HPLC preparativa usando una columna Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, de 5 µm de partícula; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min, para dar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida (12,5 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 50,3 %). MS (EI) 533 (M+1). Tiempo de retención en la HPLC, 1,70 min. La pureza se evaluó usando: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,11 (t, J=8,9 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,49 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,43 (m a, 5H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 175

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(1,1-dioxido-2-tiazinan-2-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida



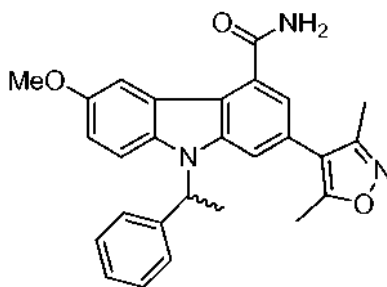
El producto se preparó a partir de 6-amino-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida y cloruro de 4-clorobutano-1-sulfonilo con un rendimiento del 64 % de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 174 anterior. MS (EI) 547 (M+1). Tiempo de retención en la HPLC, 1,80 min.

La pureza se evaluó usando: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

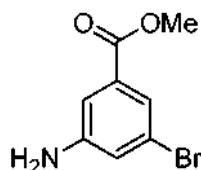
RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 6,1 Hz, 2H), 7,12 (t, J=9,2 Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s a, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 176

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida

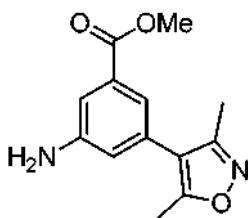


40 **Etapla 1: Metil-3-amino-5-bromobenzoato.**



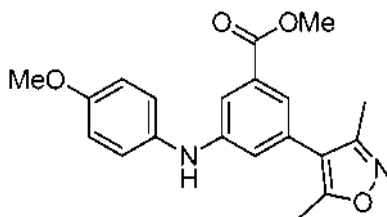
- 5 A una solución de ácido 3-amino-5-bromobenzoico (2 g, 9,26 mmol) en éter dietílico (30 ml) y metanol (5,00 ml) se añadió TMS-diazometano (2,0M en hexanos) (5,55 ml, 11,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h 15 min, después se interrumpió con AcOH y se concentró. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución de NaHCO₃ acuoso (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar metil-3-amino-5-bromobenzoato (2,1 g, 9,13 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) es consistente con el producto deseado.
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (dd, *J* = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (t, *J*=1,7 Hz, 1H), 6,97 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).
 LCMS (ESI) *m/e* 231,9 ((M+H)⁺, calc. para C₈H₉BrNO₂ 231,1).

15 **Etapla 2: 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo.**



- 20 A una suspensión de 3-amino-5-bromobenzoato de metilo (2,1 g, 9,13 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (1,415 g, 10,04 mmol) en THF (35 ml), se añadió fosfato tripotásico (3M en H₂O) (9,13 ml, 27,4 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,334 g, 0,456 mmol) y la mezcla se calentó en un vial a presión a 70 °C durante 3 horas. La LCMS sugirió la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución de NaHCO₃ acuoso (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.
- 25 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 % → 60 % de acetato de etilo en hexanos; columna de 80 g) para proporcionar 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (2,0 g, 8,12 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido incoloro.
- 30 LCMS (ESI) *m/e* 247,0 ((M+H)⁺, calc. para C₁₃H₁₅N₂O₃: 247,1).

Etapla 3: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-metoxifenil) amino)benzoato de metilo

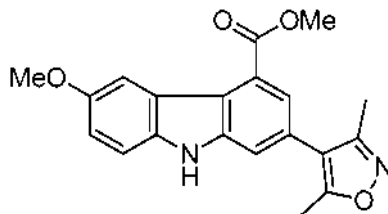


- 35 A una suspensión de 1-bromo-4-metoxibenceno (0,228 ml, 1,827 mmol) y 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (0,300 g, 1,218 mmol) en tolueno (8,12 ml), se añadió Cs₂CO₃ (0,794 g, 2,436 mmol). La suspensión se desgasificó con burbujas de nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió precatalizador XPhos (0,048 g, 0,061 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas.
- 40 La LCMS indicó la formación del producto deseado junto con algo de material de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución de NaHCO₃ acuoso (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 % → 60 % de acetato de etilo en hexanos; columna de 40g) para proporcionar (3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-metoxifenil)amino)benzoato de metilo (230 mg, 0,653 mmol, rendimiento del 53,6 %) en forma de un sólido incoloro.
- 45 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,07 - 7,03

(m, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
LCMS (ESI) m/e 353,2 ((M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₁N₂O₄: 353,2).

Etapa 4: 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo.

5



Una mezcla de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-metoxifenil)amino)benzoato de metilo (170 mg, 0,482 mmol), K₂CO₃ (13,33 mg, 0,096 mmol) y acetato de paladio (II) (21,66 mg, 0,096 mmol) en ácido pivalico (1680 μ l, 14,47 mmol) se calentó a 110 °C en un vial abierto al aire durante 18 horas. La LCMS sugirió el consumo del material de partida y la formación del producto deseado.

10

La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

15

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 % → 80 % de acetato de etilo en hexanos; columna de 24 g) para proporcionar 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (70 mg, 0,200 mmol, rendimiento del 41,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20

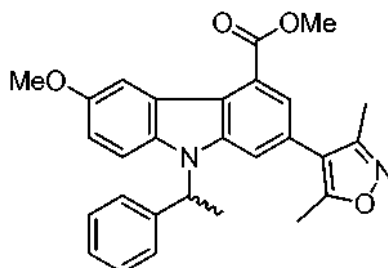
Los estudios de RMN usando RMN 2D y RMN ¹³C confirmaron que el producto deseado es el único regioisómero obtenido.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

LCMS (ESI) m/e 351,1 ((M+H)⁺, calc. para C₂₀H₁₉N₂O₄: 351,1).

25

Etapa 5: 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo.



A una solución de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (30 mg, 0,086 mmol) en DMF (1 ml) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral) (5,14 mg, 0,128 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se volvió de color rojo oscuro. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió (1-bromoetil)benceno (0,017 ml, 0,128 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La LCMS indicó la formación del producto deseado.

30

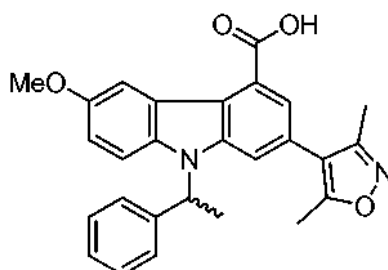
La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con una solución de NH₄Cl. La mezcla de reacción se recogió en un embudo de decantación que contenía una solución de cloruro de amonio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La mezcla de reacción se recogió en un embudo de decantación que contenía una solución de cloruro de amonio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (37 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 95 %)

35

40

en forma de un sólido de color amarillo.
LCMS (ESI) m/e 455,1 ((M+H)⁺, calc. para C₂₈H₂₇N₂O₄: 455,2).

Etapa 6: Ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxílico.

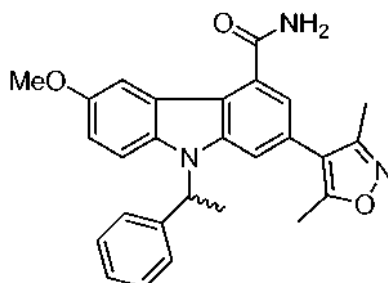


Una mezcla de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (37 mg, 0,081 mmol) y NaOH (0,163 ml, 0,163 mmol) en metanol (2 ml) y agua (0,400 ml) se agitó a TA durante 3 horas. La LCMS sugirió la formación del producto deseado.

El disolvente se evaporó y el residuo se secó al vacío para proporcionar ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxílico (35 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LCMS (ESI) m/e 441,2 ((M+H)⁺, calc. para C₂₇H₂₅N₂O₄: 441,2).

Etapa 7: 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida.



A una solución de ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxílico (35 mg, 0,079 mmol), EDC (60,9 mg, 0,318 mmol) y HOBT (48,7 mg, 0,318 mmol) en THF (2 ml) y DCM (0,400 ml), se añadió hidróxido de amonio (0,019 ml, 0,477 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS sugirió el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. El disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. Se recogió el precipitado formado y se secó, para proporcionar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida (30 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 440,3 ((M+H)⁺, calc. para C₂₇H₂₆N₃O₃: 440,2).

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,10 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, C18 XBridge, 3,0 x 150 mm., 3,5 μm, 0,5 ml/min; 98,9 %, 220 nM; 99,5 %, 254 nM

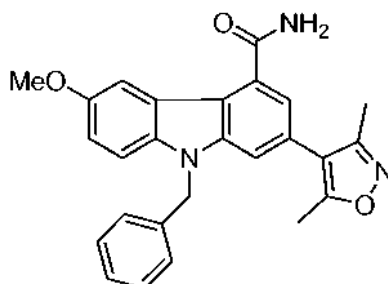
pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, Fenilo XBridge, 3,0 x 150 mm., 3,5 μm, 0,5 ml/min; 98,1 %, 220 nM; 99,2 %, 254 nM

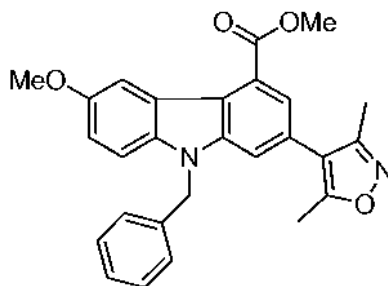
Disolvente A - 95/5 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

Disolvente B - 5/95 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

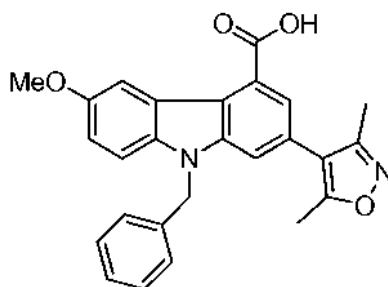
Ejemplo 177

9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxamida



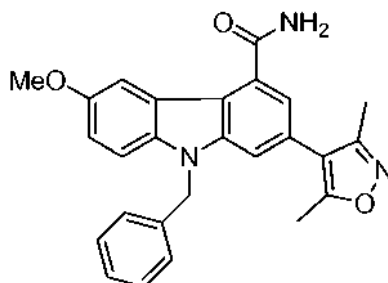
Etapa 1: 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo.

- 5 A una solución de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,114 mmol) en DMF (1 ml) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (60 %) (6,85 mg, 0,171 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se volvió de color rojo oscuro. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió (bromometil)benceno (29,3 mg, 0,171 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LCMS indicó la formación del producto deseado. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con una solución de
- 10 NH₄Cl. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 441,3 ((M+H)⁺, calc. para C₂₇H₂₅N₂O₄: 441,2).

15 Etapa 2: Ácido 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxílico.

- Una mezcla de 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,091 mmol) y NaOH (1 N) (0,182 ml, 0,182 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a TA durante 2 horas. La LCMS sugirió la formación del producto deseado. El disolvente se evaporó y el residuo se secó al vacío para proporcionar ácido 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxílico (38 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 98 %) como el producto deseado.
- 20 LCMS (ESI) *m/e* 427,3 ((M+H)⁺, calc. para C₂₆H₂₃N₂O₄: 427,2).

25

Etapa 3: 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxamida.

- 30 A una solución de ácido 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxílico (38 mg, 0,089 mmol), EDC (68,3 mg, 0,356 mmol) y HOBT (54,6 mg, 0,356 mmol) en THF (2 ml) y DCM (0,400 ml), se añadió hidróxido de amonio (0,021 ml, 0,535 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS sugirió el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. El disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. Se recogió el precipitado formado y se secó, para proporcionar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-
- 35 9H-carbazol-4-carboxamida (30 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 426,3 ((M+H)⁺, calc. para C₂₆H₂₄N₃O₃: 426,2). La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) es consistente con el producto deseado. pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, C18 xbridge, 3,0 x 150 mm:, 3,5 um, 0,5 ml/min; 95,8 %, 220 nM;

99,5 %, 254 nM

pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, fenilo xbridge, 3,0 x 150 mm.; 3,5 μm, 0,5 ml/min; 100 %, 220 nM; 99,8 %, 254 nM

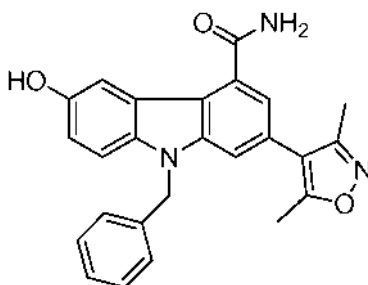
Disolvente A - 95/5 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

5 Disolvente B - 5/95 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

Ejemplo 178

9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-hidroxi-9H-carbazol-4-carboxamida

10



A una solución de 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxamida (10 mg, 0,024 mmol) en DCM (0,5 ml) a -78 °C, se añadió tribromuro de boro (1M en DCM) (0,026 ml, 0,026 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La LCMS indicó ausencia de conversión del material de partida en el producto deseado. Se añadió tribromuro de boro (1M en DCM) (0,026 ml, 0,026 mmol) y la reacción se agitó de nuevo a -78 °C durante 15 minutos. La LCMS indicó ausencia de conversión del material de partida en el producto deseado. La mezcla se dejó calentar a 0 °C. Después de 30 minutos de agitación, la LCMS mostró conversión del material de partida en el producto deseado. La reacción se interrumpió con una solución de NaHCO₃ saturado a 0 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-hidroxi-9H-carbazol-4-carboxamida (9 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25 LCMS (ESI) m/e 412,2 ((M+H)⁺, calc. para C₂₅H₂₂N₃O₃: 412,2).

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) - 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,2, 3,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 4H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, C18 xbridge, 3,0 x 150 mm.; 3,5 μm, 0,5 ml/min; 95,5 %, 220 nM; 95,8 %, 254 nM

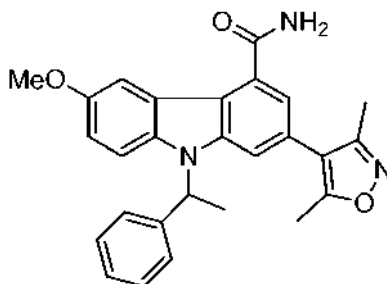
30 pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, fenilo xbridge, 3,0 x 150 mm.; 3,5 μm, 0,5 ml/min; 97,5 %, 220 nM; 97,6 %, 254 nM

Disolvente A - 95/5 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

Disolvente B - 5/95 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

35 Ejemplo 179

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida -Enantiómero 1



40

A una solución de ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxílico (35 mg, 0,079 mmol), EDC (60,9 mg, 0,318 mmol) y HOBt (48,7 mg, 0,318 mmol) en THF (2 ml) y DCM (0,400 ml), se añadió hidróxido de amonio (0,019 ml, 0,477 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS sugirió el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. El disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. Se recogió el precipitado formado y se secó, para proporcionar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida (30 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

45

20 mg del racemato se resolvió mediante cromatografía SFC preparativa (Berger SFC MGII, Chiral AD-H 25 X 3 cm DI, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 85 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron, se secaron durante una noche al vacío para proporcionar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida - Enantiómero 1 (4,5 mg, 22,2 %) en forma de un sólido incoloro.

5 Cromatografía SFC analítica: (Berger analytical SFC, Chiral AD-H 250 X 4,6 mm DI, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 2 ml/min). TR: 8,827 min.

LCMS (ESI) *m/e* 440,2 ((M+H)⁺, calc. para C₂₇H₂₆N₃O₃: 440,2).

10 pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, C18 xbridge, 3,0 x 150 mm., 3,5 μ m, 0,5 ml/min; 100 %, 220 nM; 99,5 %, 254 nM

pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, fenilo xbridge, 3,0 x 150 mm., 3,5 μ m, 0,5 ml/min; 97,3 %, 220 nM; 99,2 %, 254 nM

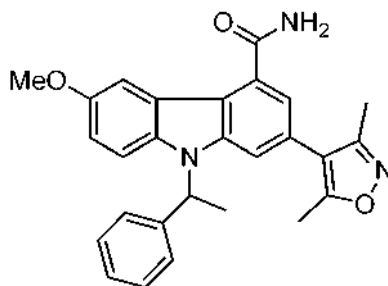
Disolvente A - 95/5 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

Disolvente B - 5/95 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

15

Ejemplo 180

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida -Enantiómero 2



20

A una solución de ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxílico (35 mg, 0,079 mmol), EDC (60,9 mg, 0,318 mmol) y HOBT (48,7 mg, 0,318 mmol) en THF (2 ml) y DCM (0,400 ml), se añadió hidróxido de amonio (0,019 ml, 0,477 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS sugirió el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. El disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. Se recogió el precipitado formado y se secó, para proporcionar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida (30 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

25

30 20 mg del racemato se resolvió mediante cromatografía SFC preparativa (Berger SFC MGII, Chiral AD-H 25 X 3 cm DI, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 85 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron, se secaron durante una noche al vacío para proporcionar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida Enantiómero 2 (6 mg, 29,7 %) en forma de un sólido incoloro.

35 Cromatografía SFC analítica: (Berger analytical SFC, Chiral AD-H 250 X 4,6 mm DI, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 2 ml/min). TR: 11,046 min.

LCMS (ESI) *m/e* 440,2 ((M+H)⁺, calc. para C₂₇H₂₆N₃O₃: 440,2).

pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, C18 xbridge, 3,0 x 150 mm., 3,5 μ m, 0,5 ml/min; 100 %, 220 nM; 95,7 %, 254 nM

40

pureza según HPLC: 10 % de B → 100 % de B, fenilo xbridge, 3,0 x 150 mm., 3,5 μ m, 0,5 ml/min; 100 %, 220 nM; 100 %, 254 nM

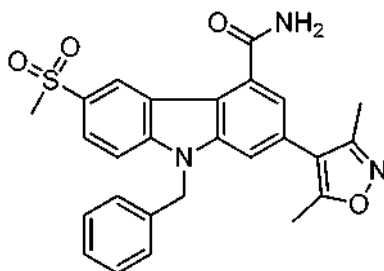
Disolvente A - 95/5 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

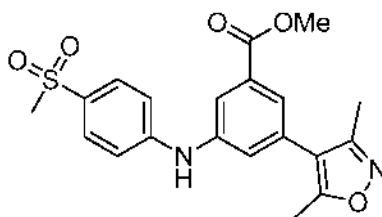
Disolvente B - 5/95 agua/MeCN con 0,05 % de TFA

Ejemplo 181

45

9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



Etapla 1: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)benzoato.

5

Una mezcla de 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (71,6 mg, 0,305 mmol), 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,203 mmol), precatalizador XPhos (7,99 mg, 10,15 μ mol) y Cs_2CO_3 (66,2 mg, 0,203 mmol) en tolueno (2 ml) se desoxigenó mediante burbujas de N_2 durante 3 minutos. Después, la mezcla se calentó en un vial cerrado durante una noche. La mezcla se enfrió a TA. La mezcla se cargó directamente en un cartucho de carga sólida, y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (4 g, EtOAc/hexano=0-100 %) para dar 42 mg de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-(metilsulfonil) fenil)amino)benzoato (42 mg, 52 %).

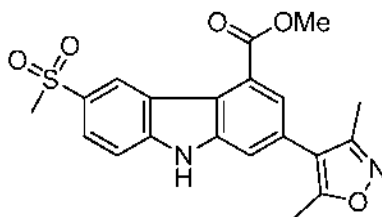
10

TR en HPLC=2,287 min (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm eluyendo con 10-90 % de metanol acuoso en 4 minutos que contiene 0,1 % de TFA, 4 ml/min, monitorización a 220 nm.)

LCMS: $M+1 = 401$

15

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,92 - 7,80 (m, 3H), 7,66 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapla 2: 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo.

20

Una mezcla de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)benzoato de metilo (42 mg, 0,105 mmol), K_2CO_3 (1,450 mg, 10,49 μ mol) y acetato de paladio (II) (2,355 mg, 10,49 μ mol) en ácido píválico (365 μ l, 3,15 mmol) se calentó a 110 $^\circ\text{C}$ en un vial abierto al aire durante 20 horas. Después, la reacción se enfrió a TA. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución de NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (4 g, EtOAc/hexano=0-60 %) para proporcionar 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (8,5 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25

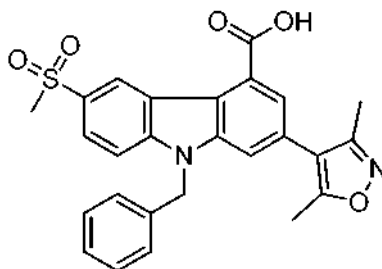
30

TR pico en HPLC = 2,338 minuto (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm eluyendo con 10-90 % de metanol acuoso en 4 minutos con 0,1 % de TFA, 4 ml/min, monitorización a 220 nm.)

LCMS: $M+1 = 399$

35

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

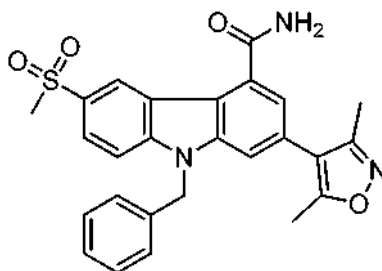
Etapla 3: Ácido 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxílico

40

A una solución de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo (8,5 mg, 0,021 mmol) y Cs_2CO_3 (13,90 mg, 0,043 mmol) en DMF (0,3 ml) se añadió bromuro de bencilo (3,81 μ l, 0,032 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos combinados se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en un

disolvente mixto de THF (0,25 ml)/MeOH (0,25 ml), y se añadió NaOH 1 N (0,043 ml, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró hasta sequedad, después se añadieron agua y unas gotas de HCl 1N. La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos y el sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó, para dar (8,3 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. TR pico en HPLC =2,650 minuto (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm eluyendo con 10-90 % de metanol acuoso en 4 minutos con 0,1 % de TFA, 4 ml/min, monitorización a 220 nm.)
LCMS: M+1 = 475

Etapa 4: 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida.



A una mezcla de ácido 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxílico (8,3 mg, 0,017 mmol), HOBT (10,71 mg, 0,070 mmol) y EDC (13,41 mg, 0,070 mmol) en THF (1 ml) se añadió amoníaco 2N en IPA (0,379 µl, 0,017 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró. El residuo se trató con una pequeña cantidad de MeOH, y el sólido se recogió por filtración, se aclaró con MeOH y se secó, para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (3,8 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.

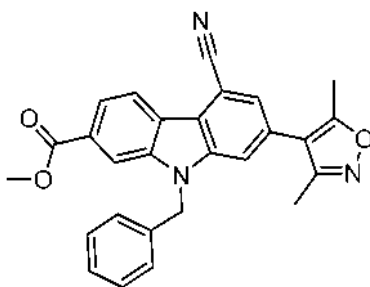
TR pico en HPLC =2,243 minuto. (Columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm eluyendo con 10-90 % de metanol acuoso en 4 minutos con 0,1 % de TFA, 4 ml/min, monitorización a 220 nm.)

LCMS (m+1) =474.

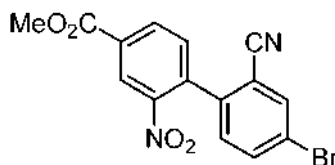
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 182

9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo



Etapa 1: 4'-bromo-2'-ciano-2-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo.



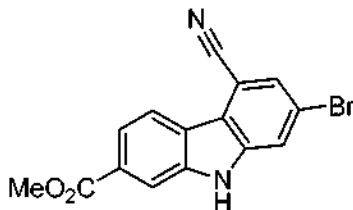
Una mezcla de 5-bromo-2-yodobenzonitrilo (3,0 g, 9,74 mmol), ácido (4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)borónico (2,192 g, 9,74 mmol), fosfato tripotásico (14,61 ml, 29,2 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,796 g, 0,974 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a un matraz de fondo redondo de 200 ml. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante unos minutos y, a continuación, se selló con una tapa dividida, se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno varias veces. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadieron otros 1,1 gramos de ácido (4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)borónico y se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche. El análisis mediante LCMS mostró una reacción completa. La mezcla se diluyó con

acetato de etilo y se lavó varias veces con agua. A continuación, se concentró para dar un residuo negro. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice ISCO Companion 220 g y se eluyó con gradiente de EtOAc/Hexano (20-50 %) para dar 4'-bromo-2'-ciano-2-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (2,85 g, 7,89 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color pardo.

- 5 LCMS: Waters Sunfire C18 2,1X 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Vol. de iny. = 3 ul. Temp. del horno = 40°C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,21 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 361,04, 363,04
 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

10

Etapas 2: 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.

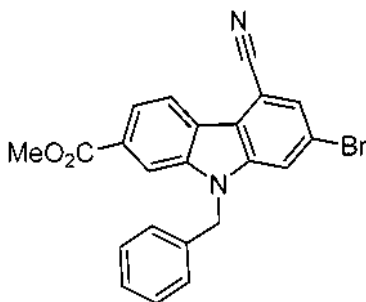


- 15 Una mezcla de 4'-bromo-2'-ciano-2-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,277 mmol) y trifetilfosfina (363 mg, 1,384 mmol) en 1,2-diclorobenceno (0,5 ml) se cerró herméticamente en un vial pequeño y se calentó en un bloque de calentamiento a 170 °C durante 8 horas. La mezcla oscura resultante se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice (con DCM) y se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano (0-100 %), para dar 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (41 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 45,0 %) en forma de un sólido de color pardo.

- 20 LCMS: Waters Sunfire C18 2,1X 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,77 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 327,08, 329,08

- 25 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapas 3: 9-bencil-7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo



- 30 Una mezcla de 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (0,58 g, 1,762 mmol) y Cs₂CO₃ (1,148 g, 3,52 mmol) en DMF (5 ml) se trató con (bromometil)benceno (0,362 g, 2,115 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y se concentró para dar un residuo oscuro. El residuo oscuro se disolvió en DCM y se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (20-50 %) para dar 9-bencil-7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (515 mg, 1,228 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 35 LCMS: Waters Sunfire C18 2,1X 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 4,18 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 419,01, 421,01.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Etapas 4: 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 9-bencil-7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (31 mg, 0,074 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (33,0 mg, 0,148 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,04 mg, 7,39 μmol) y fosfato tripotásico acuoso 2M (0,111 ml, 0,222 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió a un vial, y se

burbujeó nitrógeno a través de la solución durante unos minutos. El vial se cerró herméticamente con una división y se evacuó y se epurgó con nitrógeno unas pocas veces. El vial de reacción se calentó después en un bloque de calentamiento a 85 °C durante 6 horas. El análisis mediante LCMS mostró la reacción completa. El vial se retiró del bloque de calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró para dar un residuo oscuro. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (20-100 %) para dar 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (22 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 66,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Vol. de iny. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,92 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 436,15

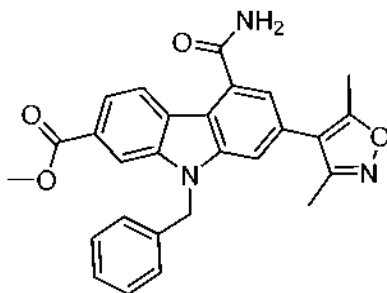
pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de H₂O/CH₃CN/0,05 % de TFA, flujo = 0,5ml/min, gradiente=15 min Sunfire C₁₈ 3,5 um, 3,0 x150 mm: TR = 14,497 min; Pureza a 220 nm:97,8 %; a 254 nm:100 %

Xbridge Fenil 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 13,177 min; Pureza a 220 nm:95 %; a 254 nm:94,9 %

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 7,4, 2,1 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 183

9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo



Una solución de 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0,253 mmol) en DMSO (5 ml) se trató con K₂CO₃ (105 mg, 0,758 mmol) y después se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso al 50 % (0,464 ml, 7,58 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis LCMS mostró reacción completa. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la concentración, el producto en bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (60-100 %) para dar 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (38 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,22 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 454,15.

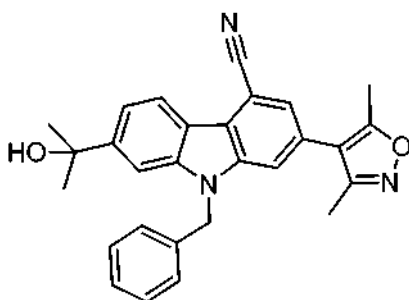
pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de H₂O/CH₃CN/0,05 % de TFA, flujo = 0,5ml/min, gradiente=15 min Sunfire C₁₈ 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 11,116 min; Pureza a 220 nm:97,9 %; a 254 nm:96,8 %

Xbridge Fenil 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 10,748 min; Pureza a 220 nm:94,6 %; a 254 nm:95,4 %

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 184

9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-9H-carbazol-4-carbonitrilo



Una solución de 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0,138 mmol)

en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató gota a gota con una solución 1,6 M de metil litio en éter dietílico (0,431 ml, 0,689 mmol). Después, la solución negra resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 90 minutos, la mezcla se retiró del baño y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (20-100 %) para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (38 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 60,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

LCMS4: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1 x 50mm 1,7u (grad. de 1,6 min) 2-98 % B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H_2O -0,1 % de TFA. Disolvente B: Acetonitrilo - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,05 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 436,4

LVL-L3405-LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H_2O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H_2O - 0,1 % de TFA.

LCMS: TR = 3,66 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 436,4

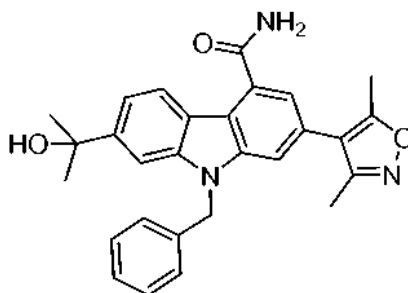
pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ /0,05 % de TFA, flujo = 0,5 ml/min, gradiente=15 min Sunfire C₁₈ 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 13,229 min; Pureza a 220 nm:97,3 %; a 254 nm:95,6 %

Xbridge Fenil 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 12,198 min; Pureza a 220 nm:93,9 %; a 254 nm:92,7 %

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,13 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,85 (s, 1H), 1,70 (s, 6H).

Ejemplo 185

25 9-Bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9H-carbazol-4-carboxamida



Una solución de 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (38 mg, 0,087 mmol) en DMSO (2 ml) se trató con K_2CO_3 (36,2 mg, 0,262 mmol) y después gota a gota con 50 % de H_2O_2 acuoso (0,160 ml, 2,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron después con agua y se concentraron. El producto en bruto se cromatografió en una columna en gel de sílice de 24 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (50-100 %) para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9H-carbazol-4-carboxamida (31 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H_2O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H_2O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,03 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = MS 454,18.

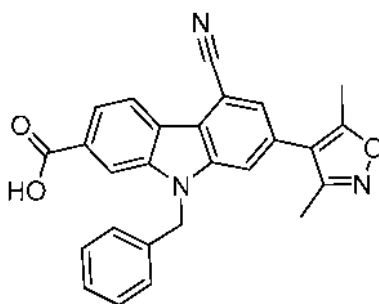
pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ /0,05 % de TFA, flujo = 0,5ml/min, gradiente=15 min Sunfire C₁₈ 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 9,973 min; Pureza a 220 nm:96,5 %; a 254 nm:95,7 %

Xbridge Fenil 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 9,848 min; Pureza a 220 nm:96,7 %; a 254 nm:94,8 %.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 6,11 (s a, 1H), 5,93 (s a, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 186

50 Ácido 9-Bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxílico



Una suspensión de 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (23 mg, 0,053 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con NaOH 1N acuoso (0,528 ml, 0,528 mmol). La mezcla resultante se calentó después a 80 °C en un bloque de calentamiento. Después de 1 hora, la solución transparente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se acidificó con HCl 1 N y la suspensión blanca resultante se extrajo en acetato de etilo y se concentró, para dar un sólido de color blanco. El material en bruto se purificó después mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar ácido 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxílico (4,4 mg, rendimiento del 20 %). La pureza estimada del producto mediante análisis LCMS fue del 99 %.

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

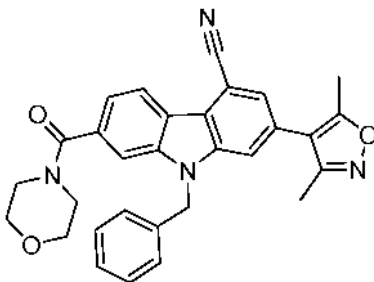
Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. LCMS: TR = 1,363 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 422,05
 RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 187

9-Bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo



Una solución de 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxílico acid (80 mg, 0,190 mmol) en DMF (5 ml) se trató con TBTU (122 mg, 0,380 mmol), morfolina (33,1 mg, 0,380 mmol) y TEA (0,053 ml, 0,380 mmol). Después, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron después con agua y salmuera y se concentraron. El producto en bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano

(40-100 %) para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (67 mg, 0,135 mmol, rendimiento del 71,2 %) en forma de un sólido de color blanco que se trituró en DCM/hexanos.

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 %de TFA. LCMS: TR = 3,39 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 491,15.

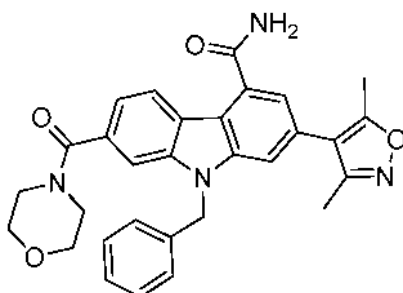
5 pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de H₂O/CH₃CN/0,05 % de TFA, flujo = 0,5ml/min, gradiente=15 min Sunfire C₁₈ 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 12,186 min; Pureza a 220 nm:99,2 %; @254nm:99,7 %.

Xbridge Fenil 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 11,608 min; Pureza a 220 nm:99,2 %; @254nm:96,0 %.

10 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J =11, Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,02 - 3,45 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 188

15 9-Bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



20 Una solución de 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (20 mg, 0,041 mmol) en DMSO (2 ml) se trató con K₂CO₃ (16,90 mg, 0,122 mmol) y 35 % de H₂O₂ acuoso (0,107 ml, 1,223 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el análisis mediante LCMS mostró la reacción completa. La reacción se diluyó con agua y la suspensión blanca se extrajo en acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron para dar (after trituration from CHCl₃/Hexanos) 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (19 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

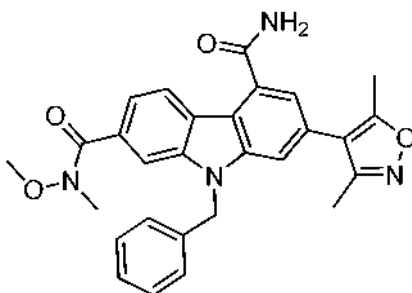
25 LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 %de TFA. LCMS: TR = 2,78 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 509,19.

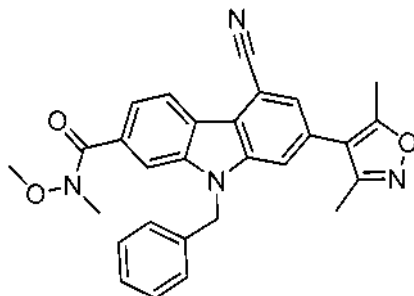
30 pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de H₂O/CH₃CN/0,05 % de TFA, flujo = 0,5ml/min, gradiente=15 min Sunfire C₁₈ 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 9,234 min; Pureza a 220 nm:92,5 %; 254nm:98,7 %. Xbridge Fenil 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 9,328 min; Pureza a 220 nm:96,5 %; @254nm:97,1 %.

35 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 5H), 7,11 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 6,21 (s a, 1H), 5,98 (s a, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,02 - 3,27 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 189

9-Bencil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-2-metoxi-N-2-metil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida



Etapas 1: 9-Bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-9H-carbazol-2-carboxamida.

5 Una mezcla de ácido 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxílico (390 mg, 0,925 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina HCl (181 mg, 1,851 mmol), EDC (222 mg, 1,157 mmol), HOBT (177 mg, 1,157 mmol) y TEA (0,516 ml, 3,70 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron. El producto resultante se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g

10 ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (50-100 %) para dar 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-9H-carbazol-2-carboxamida (300 mg, 0,646 mmol, rendimiento del 69,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 μ (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 μ l. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,56 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 465,16

15 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

20 Etapas 2: 9-bencil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-2-metoxi-N-2-metil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida.

Una solución de 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-9H-carbazol-2-carboxamida (300 mg, 0,646 mmol) en DMSO (5 ml) se trató con K₂CO₃ (268 mg, 1,938 mmol) y después gota a gota con 50 % de H₂O₂ acuoso (1,187 ml, 19,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 5 horas.

25 [Obsérvese que la reacción estaba caliente al tacto con la adición de solución de H₂O₂]. La reacción después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron para dar un sólido de color blanco.

Una muestra de 15 mg de material en bruto se purificó mediante LCMS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

30

El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-65 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 65 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 8,1 mg de 9-bencil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-2-metoxi-N-2-metil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida. La pureza estimada del producto mediante análisis LCMS fue del 99 %.

40

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

45 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

50 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protones en metanol:cloroformo deuterado a 1:1.

55 LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de

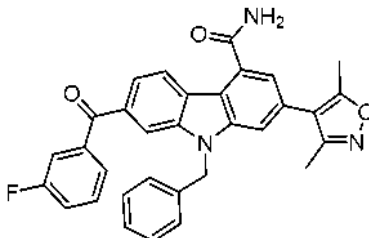
B; Caudal: 1,11 ml/min. LCMS: TR = 1,47 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 483,20.

RMN ¹H (500MHz, CDC13/Metanol-d₄) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

5

Ejemplo 190

9-Bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(3-fluorobenzoil)-9H-carbazol-4-carboxamida



10

Una solución de 9-bencil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N²-metoxi-N²-metil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida (32 mg, 0,066 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) en un vial de centelleo con septum se enfrió en un baño de hielo y se trató mediante una jeringa con bromuro de (3-fluorofenil)magnesio 1M en THF (0,199 ml, 0,199 mmol). Después, la reacción se agitó a 0 °C. Después de casi 2 horas, se añadió más bromuro de (3-fluorofenil)magnesio 1M en THF (0,199 ml, 0,199 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando. Después de otra hora, se añadió más bromuro de (3-fluorofenil)magnesio 1M en THF (0,199 ml, 0,199 mmol) y se continuó agitando. Después de 40 minutos, la mezcla se inactivó con HCl 1N y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron bien con agua y se concentraron. El material se cromatografió a continuación en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (30-100 %) para dar 18 mg de un sólido de color amarillo claro. El material se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(3-fluorobenzoil)-9H-carbazol-4-carboxamida (9,6 mg, rendimiento del 27 %). La pureza estimada del producto mediante análisis LCMS fue del 95 %.

15

20

25

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

30

35

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protones en metanol:cloroformo deuterado a 1:1.

40

LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Pureza de la HPLC a 220: 95 %. LCMS: TR = 1,92 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 518,1.

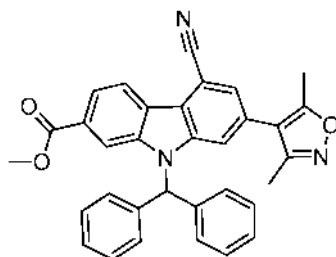
45

RMN ¹H (500MHz, CDC13:Metanol-d₄) δ 8,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 2,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

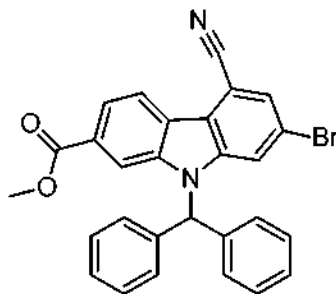
Ejemplo 191

5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo

50



Etapa 1: 9-benzhidril-7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.



5

Una mezcla de 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (130 mg, 0,395 mmol), (bromometileno)dibenceno (117 mg, 0,474 mmol), y Cs_2CO_3 (257 mg, 0,790 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para dar un residuo de color naranja. El producto en bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (25-50 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el material se cromatografió una segunda vez en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (0-30 %) para dar 9-benzhidril-7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (85 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 43,4 %) en forma de una espuma de color blanco.

10

15

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H_2O - 0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H_2O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 4,44 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 495,05, 497,05.

20 Etapa 2: 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.

Una solución de 9-benzhidril-7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (85 mg, 0,172 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazolil (77 mg, 0,343 mmol) en un vial de centelleo se purgó con nitrógeno durante varios minutos. A continuación, se añadieron fosfato tripotásico acuoso 2M (0,257 ml, 0,515 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (14,01 mg, 0,017 mmol). La reacción se purgó después con nitrógeno durante unos minutos más. El vial se tapó con un septum y después se evacuó y purgó con nitrógeno varias veces antes de calentar en un bloque de calentamiento a 80 °C durante 3 horas. Después, se retiró la mezcla del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron. El producto en bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con gradiente de EtOAc/Hexano (30-50 %) para dar 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 64,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H_2O - 0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H_2O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 4,15 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 512,15.

35

pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/0,05$ % de TFA, flujo = 0,5ml/min, gradiente=15 min. Xbridge Fenil 3,5um, 3,0 x 150 mm: TR = 14,002 min; Pureza a 220nm:>95 %; pureza a 254 nm:>95 %.

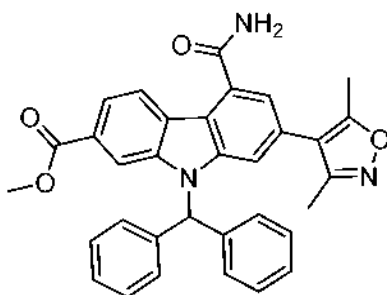
40

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 7,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 192

5-carbamoil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo

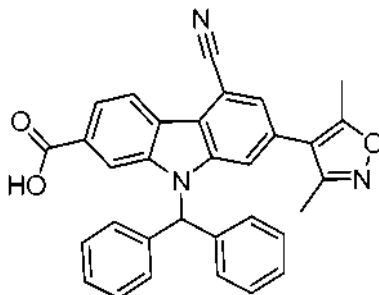
45



- Una solución de 9-benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,098 mmol) en DMSO (3 ml) se trató con K₂CO₃ (40,5 mg, 0,293 mmol) y 50 % de H₂O₂ acuoso (0,180 ml, 2,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y la suspensión blanca resultante se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron para dar un sólido de color blanco. El producto se puso a alto vacío y se bombeó durante el fin de semana para dar 5-carbamoiil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (30 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 55,6 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 %de TFA. LCMS: TR = 3,57 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 530,12. pureza según HPLC: 95/5 a 5/95 de H₂O/CH₃CN/0,05 % de TFA, flujo = 0,5ml/min, gradiente=15 min Sunfire C₁₈ 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 12,454 min; Pureza a 220 nm:95,8 %; @254nm:98,4 %.
- 15 Xbridge Fenil 3,5 um, 3,0 x 150 mm: TR = 11,976 min; Pureza a 220 nm:96,3 %; @254nm:97,7 %.
- RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 6H), 7,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 3,5, 2,3 Hz, 4H), 6,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,93 (s a, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

20 Ejemplo 193

Ácido 5-Ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxílico



- 25 Una suspensión de metil 9-benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxilato (225 mg, 0,440 mmol) en metanol (15 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador se trató con NaOH acuoso 1N (4,40 ml, 4,40 mmol) y se calentó a reflujo. Gradualmente en el tiempo, la solución se hizo transparente. Después de 2 horas, la mezcla estaba transparente. El análisis TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío en un evaporador rotatorio, y el residuo se acidificó con HCl 1N y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron para dar ácido 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxílico (215 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 %de TFA. LCMS: TR = 3,84 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 498,07.

- Una muestra de 10 mg del producto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,8 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

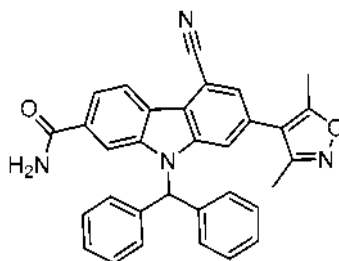
- 45 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato

amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

- 5 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.
 10 Pureza de la HPLC a 220: 100 %. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. LCMS: TR = 1,55 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 498,17
 RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 6H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

15 Ejemplo 194

5-Ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxamida



- 20 Una solución de ácido 9-benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxílico (25 mg, 0,050 mmol) en DMF (1 ml) en un vial de centelleo se trató con TBTU (32,3 mg, 0,100 mmol), amoníaco 2 Molar en IPA (0,050 ml, 0,100 mmol) y TEA (0,014 ml, 0,100 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a 25 °C. Después de 3 horas, se añadieron más TBTU y amoníaco y la mezcla se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para dar un sólido de color blanco. El análisis mediante LCMS mostró que quedaba aproximadamente un 25 % de material de partida.

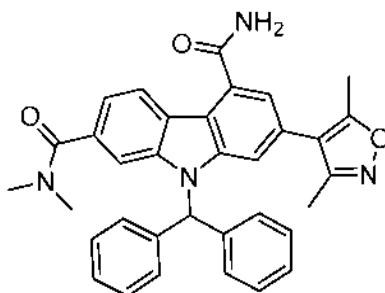
- 30 El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxamida (13,4 mg, rendimiento del 53 %). La pureza estimada del
 35 producto mediante análisis LCMS fue del 99 %.

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

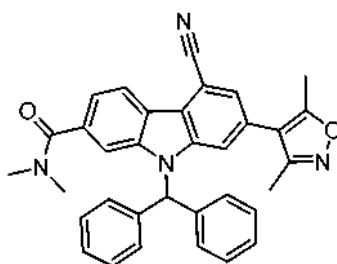
- 40 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

- 45 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.
 Pureza en HPLC a 220 nm: 99 %.
 LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. LCMS: TR = 1,93 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 497,19.
 50 RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 7H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

55

Ejemplo 195**7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-N~2~,N~2~-dimetil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida**

5

Etapla 1: 9-Benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N,N-dimetil-9H-carbazol-2-carboxamida.

10

Una solución de ácido 9-benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxílico (25 mg, 0,050 mmol) en DMF (1 ml) en un vial de centelleo se trató con TBTU (32,3 mg, 0,100 mmol), 2 M dimetilamina en THF (0,050 ml, 0,100 mmol) y TEA (0,014 ml, 0,100 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para dar 9-benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N,N-dimetil-9H-carbazol-2-carboxamida (26 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 u (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,67 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 525,16

20

Etapla 2: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-N~2~,N~2~-dimetil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida.

Una solución de 9-benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N,N-dimetil-9H-carbazol-2-carboxamida (26 mg, 0,050 mmol) en DMSO (3 ml) se trató con K₂CO₃ (47,9 mg, 0,347 mmol) y 50 % de H₂O₂ acuoso (0,304 ml, 4,96 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 h. Después, se añadió más del 50 % de H₂O₂ acuoso (0,304 ml, 4,96 mmol) y se continuó agitando durante 1 h para completar la reacción. A continuación, la reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron para dar un sólido de color blanco.

25

El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-N~2~,N~2~-dimetil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida (26,5 mg, rendimiento del 96 %). La pureza estimada del producto mediante análisis LCMS fue del 100 %.

35

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

40

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

45

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

Pureza en HPLC a 220 nm: 100 %. LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

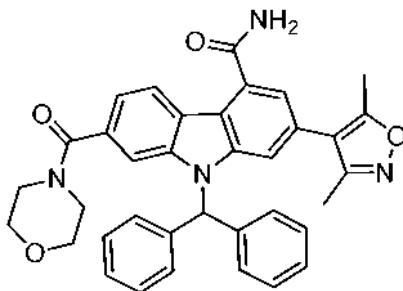
5 LCMS: TR = 1,70 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 543,23.

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 7H), 7,27 - 7,18 (m, 6H), 2,95 (s a, 2H), 2,77 (s a, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)

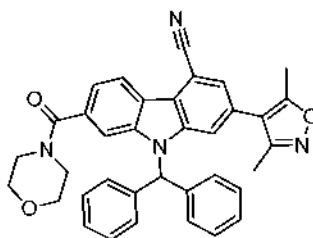
Ejemplo 196

10

2-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida



15 Etapa 1: 9-Benzhidril-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo.



20 Una solución de ácido 9-benzhidril-5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-carbazol-2-carboxílico (25 mg, 0,050 mmol) en DMF (1 ml) en un vial de centelleo se trató con TBTU (32,3 mg, 0,100 mmol), morfolina (8,76 μl , 0,100 mmol) y TEA (0,014 ml, 0,100 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron para dar 9-benzhidril-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (28 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 93 %)

25 en forma de un sólido de color blanco. LCMS: Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 2,5 μ (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 μl . Temp. del horno = 40 °C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 3,66 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 567,17.

30 Etapa 2: 9-benzhidril-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida

30

Una solución de 9-benzhidril-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (28 mg, 0,049 mmol) en DMSO (3 ml) se trató con K₂CO₃ (47,8 mg, 0,346 mmol) y 50 % de H₂O₂ acuoso (0,303 ml, 4,94 mmol). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron para dar un sólido de color blanco.

35

El material se purificó mediante HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida (25,1 mg, rendimiento del 86 %). La pureza estimada del producto mediante análisis LCMS fue del 100 %.

40

45 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de

0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

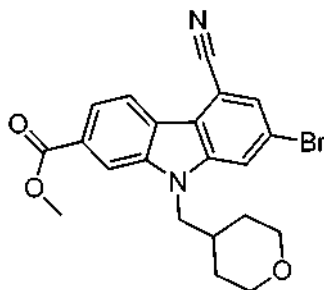
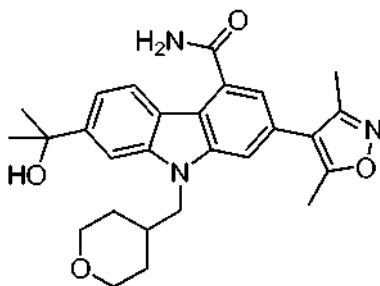
Pureza en HPLC a 220 nm: 100 %. LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

LCMS: TR = 1,67 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 585,23.

RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 7H), 7,30 - 7,19 (m, 6H), 3,7 - 3,3 (m, 8 H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

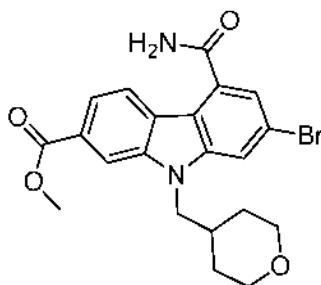
Ejemplo 197

2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-((tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida



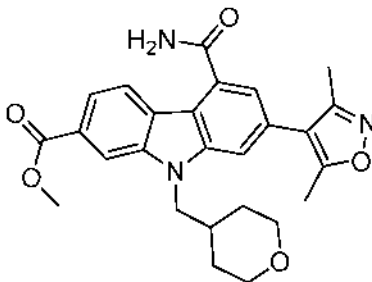
Etapa 1. 7-bromo-5-ciano-9-((tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.

En un vial de 5 ml había 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,152 mmol), 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (54,4 mg, 0,304 mmol), y Cs₂CO₃ (99 mg, 0,304 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se calentó en un bloque de calentamiento a 70 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (3 ml) y se recogió el precipitado sólido por filtración y se aclaró con agua. El sólido se secó al vacío para dar 40,6 mg (rendimiento del 70 %) de 7-bromo-5-ciano-9-((tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco. HPLC: TR = 3,498 min. (H₂O/MeOH con TFA, Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm, gradientE = 4 min, Longitud de onda = 220 nm). Esto se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

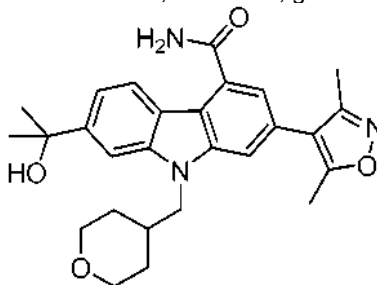


Etapa 2. 7-bromo-5-carbamoil-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.

5 En un vial de 20 ml había 7-bromo-5-ciano-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (46 mg, 0,108 mmol) y K_2CO_3 (29,8 mg, 0,215 mmol) en DMSO (2 ml). A la mezcla se añadió H_2O_2 a. al 50 % (0,198 ml, 3,23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y después se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se trituró con CH_2Cl_2 . El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 23,3 mg (rendimiento del 48 %) de 7-bromo-5-carbamoil-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco. MS (ES):m/z = 445 $[M+H^+]$; HPLC: TR = 2,500 min. ($H_2O/MeOH$ con TFA, Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm, gradientE = 4 min, Longitud de onda = 220 nm). Esto se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

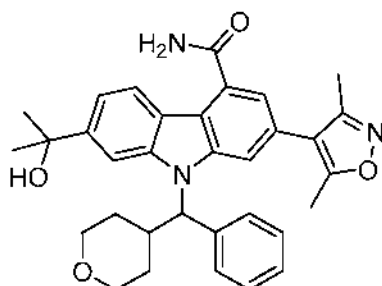
**15 Etapa 3. 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.**

20 En un vial de 5 ml había 7-bromo-5-carbamoil-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (23 mg, 0,052 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (10,92 mg, 0,077 mmol) y fosfato tripotásico, 2M ac. (0,077 ml, 0,155 mmol) en THF (0,5 ml). Se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (4,22 mg, 5,16 μ mol) y se introdujeron burbujas de N_2 a través de la reacción durante 1 min. La reacción se selló y se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se concentró y se purificó directamente sobre columna de gel de sílice (12 g) eluyendo con un gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 100 % de EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se concentraron y se secaron al vacío para dar 21,8 mg (rendimiento del 91 %) de 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco. MS (ES):m/z = 462 $[M+H^+]$; HPLC: TR = 2,490 min. ($H_2O/MeOH$ con TFA, Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm, gradientE = 4 min, Longitud de onda = 220 nm).

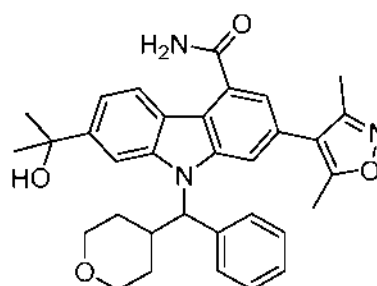
**30 Etapa 4. 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida.**

35 En un vial de 5 ml había 5-carbamoil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (21,8 mg, 0,047 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se enfrió en un baño a -78°C, después se añadió metilitio, 1,6M en Et2O (0,177 ml, 0,283 mmol) gota a gota. La reacción se agitó en un baño a -78 °C durante 1,5 horas, después se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El material en bruto se purificó sobre columna de gel de sílice (40 g) y eluyendo con un gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 5 % de $MeOH/CH_2Cl_2$. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se concentraron y se secaron para dar 10,1 mg (rendimiento del 44 %) de 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

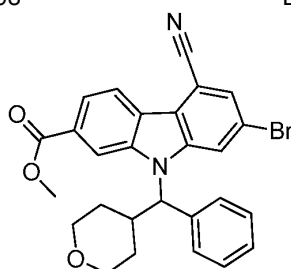
45 MS (ES):m/z = 462 $[M+H^+]$; HPLC: TR = 2,265 min. ($H_2O/MeOH$ con TFA, Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm, gradientE = 4 min, Longitud de onda = 220 nm). RMN 1H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,13 - 5,82 (m, 2H), 4,26 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,31 (td, J = 11,2, 3,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,58 - 1,55 (m, 3H), 1,53 - 1,49 (m, 1H).

Ejemplo 198 y 199**2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida**

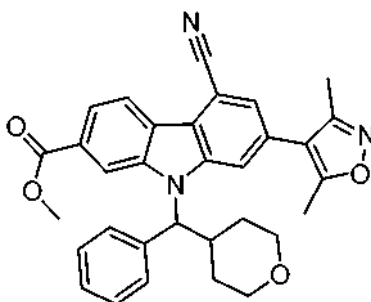
Enantiómero A, Ejemplo 198



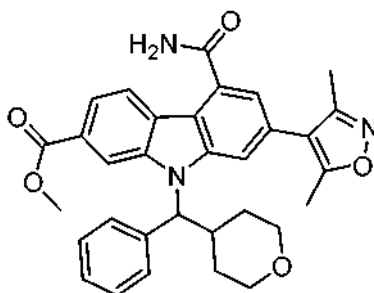
Enantiómero A, Ejemplo 199

**Etapa 1: 7-bromo-5-ciano-9-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo**

A un vial de 40 ml que contenía 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (Etapa 2 del Ejemplo 182, 795 mg, 2,42 mmol) y fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (795 mg, 2,42 mmol) [Orjales, A. et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 5512-5532] en THF (16 ml) se añadió Ph₃P (1,27 g, 4,83 mmol) y DIAD (0,94 ml, 4,83 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice ISCO (columna de 220 g, gradiente de 0 % a 20 % de EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (1,02 g, 84 %) como una mezcla impura que se llevó a la etapa posterior sin purificación adicional. TR en HPLC = 3,72 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

**Etapa 2: 5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo**

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 7-bromo-5-ciano-9-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (1,02 g, 2,03 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (AOBChem, 0,43 g, 3,04 mmol) en THF (30 ml) se añadió fosfato tripotásico (2M ac., 3,0 ml, 6,08 mmol) para dar una solución de color naranja. Después se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,17 g, 0,20 mmol) y se burbujeó N₂ en la mezcla durante 4 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 4 horas, se concentró y se purificó directamente usando cromatografía sobre gel de sílice ISCO (columna de 120 g, gradiente de 0 % a 50 % de EtOAc/CH₂Cl₂). La trituración con EtOAc frío dio el compuesto del título (410 mg, 39 %) en forma de un sólido de color pardo. TR en HPLC = 3,52 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).



Etapas 3: 5-carbamoyl-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 187, 5-ciano-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,19 mmol) se convirtió en el compuesto del título (97 mg, 94 %). TR en HPLC = 2,78 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

Etapas 4: 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida

15 Siguiendo un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 184, 5-carbamoyl-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (97 mg, 0,18 mmol) se convirtió en 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida racémica (66 mg, 68 %) que se separó usando SFC prep. quiral (Columna: Chiral OJ-H 25 x 3 cm, 5 µm; Fase móvil: 85/15 de CO₂/MeOH; Caudal: 85 ml/min) El pico de elución más rápido se concentró para dar un sólido de color blanco que se asignó como Enantiómero A (30 mg, 43 %). El pico de elución más lento se trató de una manera idéntica y se asignó como Enantiómero B (31 mg, 44 %). Enantiómero A (2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,07 - 5,80 (m, 2H), 5,63 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J=11,7, 2,5 Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,57 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,15 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,34 (s a, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,65 (d, J=9,4 Hz, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,03 (d, J=11,9 Hz, 1H); CLEM (M+H) = 538,4; TR en HPLC = 2,59 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC RT = 15,06 min (Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 85/15 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min) Enantiómero B (2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,08 - 5,79 (m, 2H), 5,63 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J=11,8, 2,6 Hz, 1H), 3,83 (dd, J=11,8, 2,6 Hz, 1H), 3,57 (td, J=11,8, 1,9 Hz, 1H), 3,33 (td, J=11,9, 2,1 Hz, 1H), 3,15 (d, J=11,1 Hz, 1H), 2,34 (s a, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (d, J=13,9 Hz, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,03 (d, J=13,0 Hz, 1H); CLEM (M+H) = 538,4; TR en HPLC = 2,59 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC RT = 17,33 min (Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 85/15 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min) Nota: Usando una SFC quiral en condiciones diferentes (Columna: Chiral OD-H 25 x 3 cm, 5 µm; Fase móvil: 60/40 de CO₂/MeOH; Caudal: 80 ml/min) el orden de elución se invirtió con el Ejemplo 199 eluyendo primero: SFC RT = 3,55 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 60/40 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min) y el Ejemplo 198 eluyendo en segundo lugar: SFC RT = 13,54 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 60/40 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

Ejemplos 200-218

45 Los compuestos en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 198:

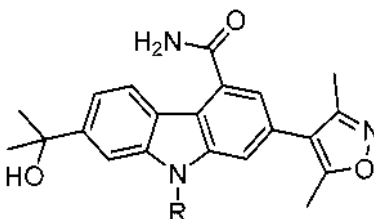
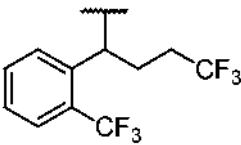
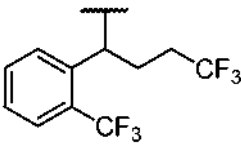
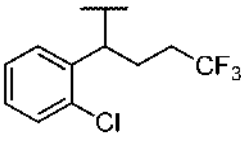
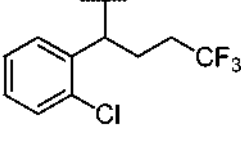
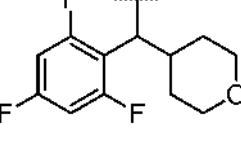
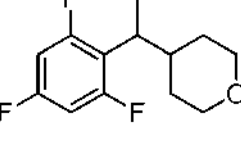
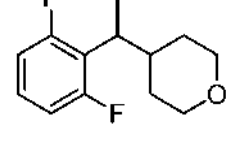
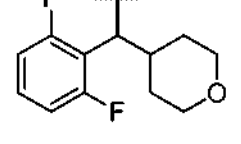
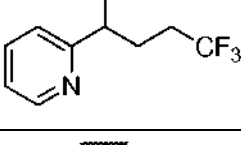
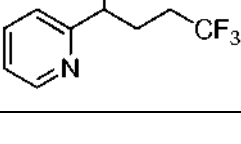
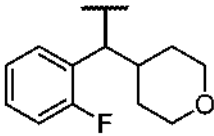
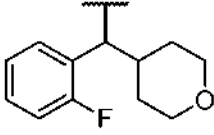
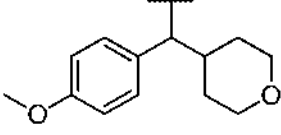
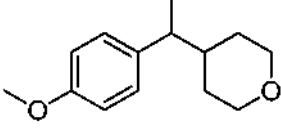
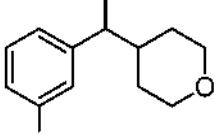
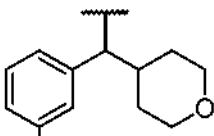
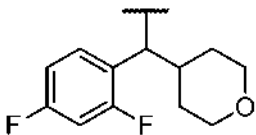
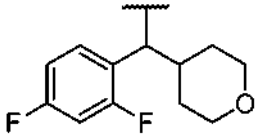
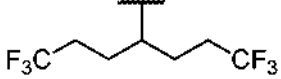


Tabla 12

Ejemplo	R	LCMS (M+H)	TR en HPLC (min)	Método de HPLC
200 Enantiómero A		618,4	9,45	E
201 Enantiómero B		618,4	11,72	E
202 Enantiómero A		584,3	3,98	F
203 Enantiómero B		584,3	6,03	F
204 Enantiómero A		592,3	5,39	A
205 Enantiómero B		592,3	7,67	A
206 Enantiómero A		574,2	2,06	G
207 Enantiómero B		574,2	3,46	G
208 Enantiómero A		551,4	4,74	B
209 Enantiómero B		551,4	5,86	B

210 Enantiómero A		556,2	7,11	A
211 Enantiómero B		556,2	9,38	A
212 Enantiómero A		569,5	5,89	B
213 Enantiómero B		569,5	13,30	B
214 Enantiómero A		569,5	4,97	C
215 Enantiómero B		569,5	11,10	C
216 Enantiómero A		574,2	6,07	A
217 Enantiómero B		574,2	7,72	A
218		587,2	1,90	D

Condiciones de HPLC para la Tabla 12:

Método A:

5

Columna: Phenomenex Lux Cellulose 2, 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil:

60/40 de CO₂/MeOH; Caudal: 4 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

10 Método B:

Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 70/30 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método C:

5 Columna: Chiralpak IB, 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 65/35 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método D:

10 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después, una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método E:

20 Columna: Regis Whelk-O R,R 250 X 4,6 mm DI, partículas de 5 µm; Fase móvil: 75/25 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método F:

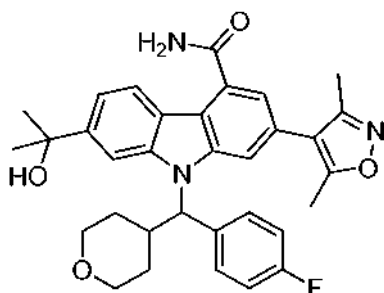
25 Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método G:

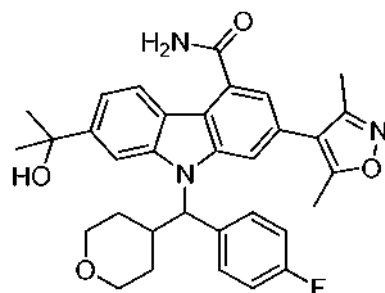
30 Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 55/45 de CO₂/(0,3 % de DEA en MeOH); Caudal: 3 ml/min; Detección: UV a 249 nm.

Ejemplos 219 & 220

2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



35 Enantiómero A, Ejemplo 219



Enantiómero B, Ejemplo 220

Etapa 1: (4-Fluorofenil)(tetrahidro-2H-pirano-4-il)metanol.

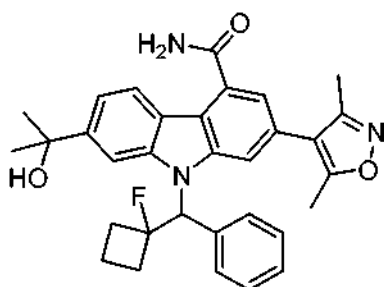
40 A un vial de 40 ml que contenía magnesio (0,39 g, 16,1 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente 4-bromotetrahidro-2H-pirano (PharmaBlock, 1,8 ml, 16,1 mmol) enfriando en un baño de agua según lo necesario. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se enfrió en un baño de agua. 4-Fluorobenzaldehído (Aldrich, 1,2 ml, 10,7 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción de color naranja resultante se retiró del baño de agua y se interrumpió con NH₄Cl saturado después de 10 min. Se añadió una solución al 10 % de LiCl y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía ISCO sobre gel de sílice (80 g columna, gradiente de 0 % to 50 % EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (1,12 g, 33 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,37 (td, J = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 3,29 (td, J = 11,8, 2,3 Hz, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,81 (tdd, J = 11,6, 7,7, 3,8 Hz, 1H), 1,45 (qd, J = 12,3, 4,7 Hz, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 1,16 (ddc, J = 13,2, 3,9, 2,0 Hz, 1H); LCMS (M+H₂O) = 193,1; TR en HPLC = 1,65 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

55 **Etapa 2: 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida**

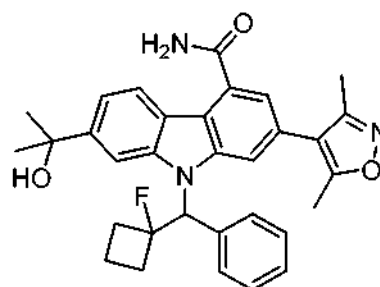
5 Siguiendo los procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 198, 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (Etapa 2 del Ejemplo 182) y (4-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol se convirtieron en 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida racémica que se separó mediante SFC prep. quiral para dar el Enantiómero A y el Enantiómero B. Enantiómero A: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,03 (m, J = 3,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,12 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,65 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,06 (d, J = 13,2 Hz, 1H); CLEM (M+H) = 556,4; TR en HPLC = 2,59 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC RT = 8,80 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 75/25 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,03 (m, J = 3,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,12 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (d, J = 114,2 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,65 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,06 (d, J = 13,2 Hz, 1H); CLEM (M+H) = 556,4; TR en HPLC = 2,59 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC RT = 13,12 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 75/25 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

Ejemplos 221 & 222

2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



Enantiómero A, Ejemplo 221



Enantiómero B, Ejemplo 222

Etapa 1: (1-Fluorociclobutil)(fenil)metanona

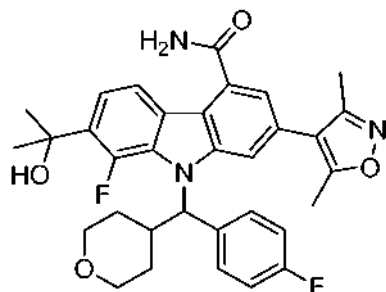
Una suspensión de Accufluor™ NfTh (Aldrich, 50 % en alúmina, 6,03 g, 9,36 mmol) y ciclobutil(fenil)metanona (0,75 g, 4,68 mmol) [Bauser, M. et al. PCT Int. Appl., 2005, documento WO2005039569] en MeOH (46,8 ml) se dividió entre dos viales a presión de 40 ml y se agitó durante una noche a 70 °C. Se añadió Accufluor™ NfTh (2,0 g) adicional y se continuó calentando durante una noche. La reacción se enfrió, después se decantó y se concentró. Se añadió CH₂Cl₂ y el material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y NaCl sat., después se secó con Na₂SO₄ y se concentró, para dar el compuesto del título en bruto (600 mg, 72 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 - 8,05 (2H, m), 7,52 - 7,63 (1H, m), 7,41 - 7,50 (2H, m), 2,71 - 2,91 (2H, m), 2,42 - 2,64 (2H, m), 2,00 (1H, dd, J = 11,1, 3,7 Hz), 1,74 (1H, dtd, J = 11,2, 8,9, 8,9, 2,3 Hz).

Etapa 2: 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida.

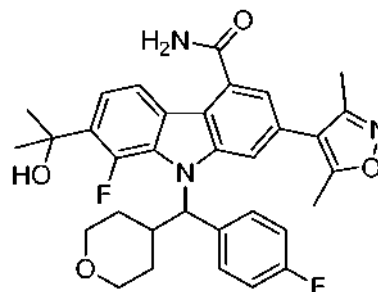
Siguiendo los procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 198, 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (Etapa 2 del Ejemplo 182) y (1-fluorociclobutil)(fenil)metanona se convirtieron en 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida racémica, que se separó mediante SFC prep. quiral para dar Enantiómero A y Enantiómero B. Enantiómero A: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 6H), 7,21 (s a, 1H), 6,59 - 6,46 (m, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 5H), 2,04 (d, J = 6,8 Hz, 5H), 1,69 (s a, 6H); CLEM (M+H) = 526,5; SFC RT = 5,28 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 70/30 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s. a., 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,29 (s a, 6H), 7,21 (s a, 1H), 6,60 - 6,44 (m, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 5H), 2,03 (s a, 5H), 1,69 (s a, 6H); CLEM (M+H) = 526,5; SFC RT = 14,56 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 75/25 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

Ejemplos 223 & 224

2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida

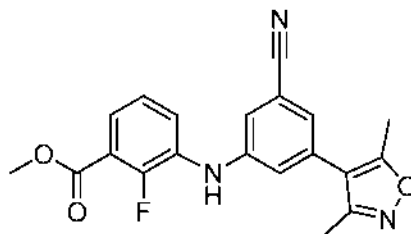


Enantiómero A, Ejemplo 223



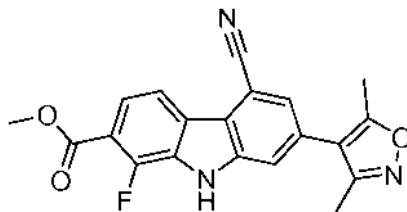
Enantiómero B, Ejemplo 224

Etapa 1: 3-((3-ciano-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)-2-fluorobenzoato de metilo.



- 15 Una mezcla de era 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (5,20 g, 22,33 mmol), 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzocitrilo (5 g, 23,45 mmol), PRECATALIZADOR XFOS DE 2ª GENERACIÓN (260 mg, 0,330 mmol), y Cs₂CO₃ (21,83 g, 67,0 mmol) en tolueno (150 ml) se añadió a un matraz de vial con tapa roscada de 25 ml. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante unos minutos y, a continuación, se selló con una tapa dividida, se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno varias veces. A continuación, la mezcla se calentó a 110 °C de temperatura.
- 20 Después de 16 horas, se añadió PRECATALIZADOR XFOS DE 2ª GENERACIÓN (100 mg, 0,127 mmol) y se continuó calentando a 110 °C durante una noche. Después de 40 horas, se añadió 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2 g, 8,58 mmol) y se continuó calentando a 110°C durante una noche. El análisis mediante LCMS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de MeOH, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO
- 25 Companion y eluyendo con EtOAc/DCM (0-100 %) a 3-((3-ciano-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)-2-fluorobenzoato de metilo (7,5 g, 20,53 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: Waters Acquity BEH C18 2X50 mm 1,7 u (1,5 min grad) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Vol. de iny. = 1 ul. Temp. del horno = 40C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,24 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 366,25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ
- 30 8,65 (s, 1H), 7,64 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

Etapa 2: 5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo.



- 35 Una mezcla de 3-((3-ciano-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)-2-fluorobenzoato de metilo (7,5 g, 20,53 mmol), Pd OAc₂ (0,922 g, 4,11 mmol) y K₂CO₃ (0,567 g, 4,11 mmol) en ácido píválico (103 ml) se calentó a 110 °C con burbujas de aire a través de la solución durante 24 horas. Se añadió Pd OAc₂ (0,922 g, 4,11 mmol) y en ácido píválico (103 ml) y se continuó agitando a 110 °C con burbujas de aire a través de la solución durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó en alto vacío. El producto en bruto se suspendió en 40 ml de THF/MeOH filtrado. Se añadieron 30 g de gel de sílice y se sometió a evaporador rotatorio y se cromatografió
- 40

usando un cartucho de carga sólido en una columna de gel de sílice ISCO Companion 330 g y eluyendo con gradiente de EtOAc/DCM (0-100 %) para dar 5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (2,86 g, 8,87 mmol, rendimiento del 38,3 %) en forma de un sólido de color pardo.

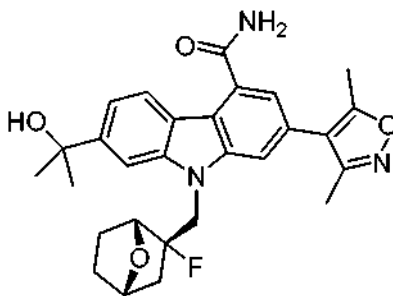
LCMS: Waters Acquity BEH C18 2X50 mm 1,7 u (1,5 min grad) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 1 ul. Temp. del horno = 40C. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,28 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 364. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

10 **Etapa 3: 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida**

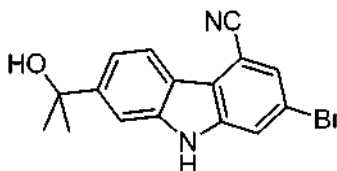
15 Siguiendo los procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 198, 5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y (4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtieron en 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida racémica, que se separó mediante SFC prep. quiral para dar Enantiómero A y Enantiómero B. Enantiómero A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,52 - 7,33 (m, 3H), 7,25 - 7,06 (m, 2H), 6,06 (s a, 1H), 2,35 (s a, 4H), 2,16 (s a, 3H), 1,90 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,54 (s a, 1H), 1,41 (s a, 2H), 1,25 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 0,88 (s a, 2H). LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1X50 mm 1,7 u (grad. de 3 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Vol. de iny. = 3 ul. Temp. del horno = 50C. Disolvente A: 5 % de ACN - 95 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 95 % de ACN - 15 % de H₂O-0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,73 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 574,2; SFC RT = 7,69 min (Columna: Chiralpak IB, 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 65/35 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Enantiómero B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,59 (m, 3H), 7,52-7,33 (m, 3H), 7,25 - 7,06 (m, 2H), 6,06 (s a, 1H), 2,35 (s a, 4H), 2,16 (s a, 3H), 1,90 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,54 (s a, 1H), 1,41 (s a, 2H), 1,25 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 0,88 (s a, 2H). LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1X50 mm 1,7 u (grad. de 3 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 50C. Disolvente A: 5 % de ACN - 95 % de H₂O-0,1 % de TFA. Disolvente B: 95 % de ACN - 15 % de H₂O-0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,73 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 574,3; SFC RT = 8,42 min (Columna: Chiralpak IB, 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 65/35 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 225

35 **rel-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[[[(1R,2S,4S)-2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida**



40 **Etapa 1: 2-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carbonitrilo**



45 Una solución de 7-bromo-5-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (3 g, 9,11 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) en un matraz RB equipado con una división se enfrió en un baño a -78 °C y se trató gota a gota mediante una jeringa con metililitio, 3M en dietoximatano (18,23 ml, 54,7 mmol) y después se agitó en un baño a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con metanol, se vertió en NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera y se concentró para dar 2-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (2,95 g, 8,96 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido de color amarillo-naranja. Esto se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

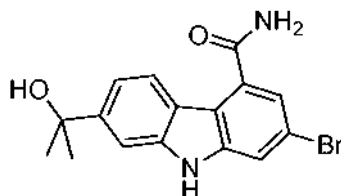
50 HPLC: TR = 2,96 min; (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 4 ml/min. Vol. de iny. = 10 ul. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -

0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - -10 % de H₂O - 0,1 % de TFA).

LCMS: TR = 0,96 min; (ES): m/z (M+H-H₂O)⁺ = 311,1, 313,1 (Columna: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50mm 1,7u (grad. de 1,6 min) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H₂O-0,1 %de TFA. Disolvente B: Acetonitrilo - 0,1 % de TFA).

5

Etapla 2. 2-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



10 Una solución de 2-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carbonitrilo (1,5 g, 4,56 mmol) en DMSO (15 ml) se trató con K₂CO₃ (1,889 g, 13,67 mmol) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. Después se añadió 50 % de H₂O₂ acuoso (8,38 ml, 137 mmol) gota a gota, para dar una mezcla muy espesa y se agitó en un baño (se añadieron otros 5 ml de DMSO) durante 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de análisis HPLC mostró reacción completa, la mezcla se diluyó con agua y la suspensión resultante se agitó durante varios minutos. La mezcla se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua y se concentró para dar un sólido de color amarillo-naranja. Esto se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

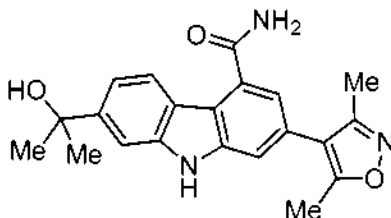
15

HPLC: TR = 1,697 min; (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 4 ml/min. Iny. Vol. = 10 ul. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40. Disolvente A: 10 % de MeOH - -90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - -10 % de H₂O - 0,1 % de TFA). LCMS: TR = 0,69 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 347,2, 349,1(Columna: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50mm 1,7u (grad. de 1,6 min) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H₂O-0,1 %de TFA. Disolvente B: Acetonitrilo - 0,1 % de TFA).

20

RMN ¹H (400MHz, Metanol-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H).

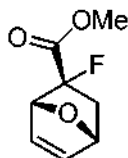
25 Etapla 3. 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



30 Una mezcla de 2-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (1,5 g, 4,32 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1,446 g, 6,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en un vial grande se purgó en una corriente de nitrógeno y después se trató con FOSFATO TRIPOTÁSICO acuoso 2M (6,48 ml, 12,96 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,353 g, 0,432 mmol). El vial se tapó con septum y se evacuó y purgó con nitrógeno 3 veces y después se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C durante 3 horas hasta que el análisis LCMS indicó la reacción completa. Se enfrió a temperatura ambiente y la solución de reacción se cargó directamente en sólido sobre una precolumna de gel de sílice. Se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y se eluyó con acetato de etilo (100 %), para dar 2,2 g de sólido oscuro, que se trituró con DCM y se filtró y aclaró con DCM para dar 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (1,30 g, 3,58 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color pardo. HPLC: TR = 1,798 min; (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm (grad. de 4 min) B al 0-100 %. Caudal = 4 ml/min. Iny. Vol. = 10 ul. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40. Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 90 % de MeOH - -10 % de H₂O - 0,1 % de TFA). LCMS: TR = 0,80 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 364,3 (Columna: Waters Acquity SDS: BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 u, MeCN acuoso/NH₄O Ac., gradiente de 1 min, monitorización a 220 nm). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

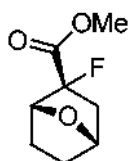
45

Etapla 4. *rel*-(1R,2R,4R)-metil 2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato.



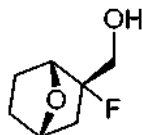
A una mezcla agitada de furano (7,00 ml, 96 mmol) y 2-fluoroacrilato de metilo (6,00 ml, 54,8 mmol) se añadió yoduro de cinc (1,475 ml, 21,91 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C en un bloque de calentamiento durante 3 días. La mezcla se diluyó con 120 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente con agua, solución semisaturada de Na₂S₂O₃, agua, después con salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se concentró para dar *rel*-(1R,2R,4R)-metil 2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato (2,30 g, 13,36 mmol, rendimiento del 24,40 %) como una mezcla 3:1 endo/exo. Endoisómero: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,43 (dt, *J* = 5,9, 1,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,58 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 13,1, 3,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (td, *J* = 12,2, 4,6 Hz, 1H), 1,61 (dd, *J* = 19,9, 12,5 Hz, 1H). Exoisómero: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,60 (dt, *J* = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 6,28 - 6,21 (m, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 5,08 - 5,00 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H)

Etapa 5. *rel*-(1R,2R,4S)-metil 2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato



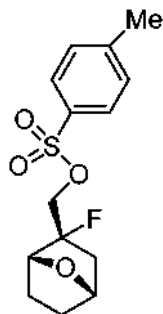
A una solución agitada de metil 2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato (mezcla 3:1 endo/exo) (2,30 g, 13,36 mmol) en EtOAc (60 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,64 g, 13,36 mmol) y se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. El catalizador de Pd se retiró por filtración a través de una película 4 μM de policarbonato y se aclaró con DCM. El filtrado se concentró para dar *rel*-(1R,2R,4S)-metil 2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (2,10 g, 12,06 mmol, rendimiento del 90 %) como una mezcla 3:1 endo/exo. Endoisómero: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,72-4,64 (m, 1H), 4,12 (c, *J*=7,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,59 - 2,46 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 3H). Exoisómero: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,13 - 4,91 (m, 1H), 4,75 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,37 (dd, *J* = 16,6, 13,6 Hz, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 4H).

Etapa 6. *rel*-((1R,2S,4S)-(2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanol



A una solución de 2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (mezcla 3:1 endo/exo) (0,50 g, 2,87 mmol) en THF (10,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo y se trató con LiAlH₄/THF 2M (7,18 ml, 14,35 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Enfriando en un baño de enfriamiento en hielo, la reacción se interrumpió con adición lenta de 15 g de sulfato sódico decahidrato y después Celite. Se diluyó con 60 ml de éter y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y se aclaró con éter y el filtrado se concentró para dar *rel*-((1R,2S,4S)-(2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanol como una mezcla 3:1 endo/exo. Esto se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Etapa 7. *rel*-(1R,2R,4S)-(2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato.



A una solución de (2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanol (0,474 g, 3,24 mmol) y piridina (2,62 ml, 32,4 mmol) en DCM (2,60 ml) se añadió Ts-Cl (2,349 g, 12,32 mmol) y the clear solution se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de solución NaHCO₃ saturada y se extrajo con DCM (3x 40 ml) y se lavó con salmuera (1x20 ml). Los extractos se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g ISCO (Hexanos/EtOAc, gradiente de 0 a 100 % de 15 min,

después a 100 % en 5 min.) para dar el endoisómero mayoritario *rel*-(1R,2R,4S)-(2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (296 mg, 0,986 mmol, rendimiento del 30,4 %). HPLC: TR= 2,272 min (columna Chromolith SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso en 4 minutos que contiene g 0,1 % de TFA, 4 ml/min, monitorización a 220 nm). HPLC: TR = 0,91 min; (Waters Acquity SDS: BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 u, MeCN acuoso/NH4O Ac., gradiente de 1 min, monitorización a 220 nm). LC/MS: M+H = 301,2. RMN:

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,53 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,56 (d, J=8,2 Hz, 1H).

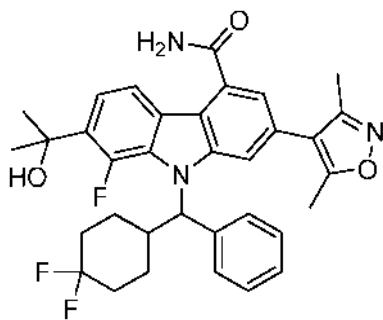
10 **Etapa 8. *rel*-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1R,2S,4S)-2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida**

A una mezcla agitada de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (step 3) (60 mg, 0,165 mmol) y *rel*-((1R,2S,4S)-2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (etapa 7) (55,0 mg, 0,182 mmol) en DMF (1,00 ml) se añadió Cs₂CO₃ (161 mg, 0,495 mmol) y se calentó a 100 °C en un bloque de calentamiento durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 17-57 % de B durante 20 minutos, después, una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar *rel*-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1R,2S,4S)-2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (39,4 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 48,5 %). LCMS: (M+H)⁺ = 492,2; LCMS: TR = 1,43 min; (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después, una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min).

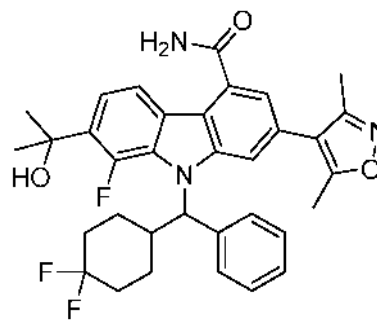
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,50 (s a, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,90 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H).

30 **Ejemplos 226 & 227**

35 **9-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida**



Enantiómero A, Ejemplo 226



Enantiómero B, Ejemplo 227

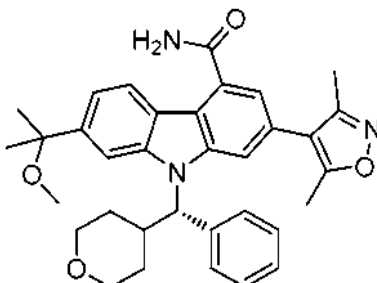
40 Siguiendo los procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 223, 5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y (4,4-difluorociclohexil)-(fenil)metanol se convirtieron en 9-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida racémica que se separó mediante SFC prep. quiral para dar Enantiómero A y Enantiómero B. Enantiómero A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,10 (s a, 1H), 2,34 (s a, 4H), 2,16 (s a, 3H), 2,09 (s a, 3H), 1,94 (s a, 2H), 1,76 (s a, 1H), 1,67 (d, J = 13,8 Hz, 6H), 1,55 (s a, 1H), 1,38 (s a, 2H), 1,27 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,18 (s a, 1H). LCMS: LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1X 50 mm 1,7 u (grad. de 3 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Vol. de iny. = 3 ul. Temp. del horno = 50C. Disolvente A: 5 % de ACN - 95 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 95 % de ACN - 15 % de H₂O-0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,95 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 590,3; SFC RT = 12,58 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 70/30 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm). Enantiómero B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,10 (s a, 1H), 2,34 (s a, 4H), 2,16 (s a, 3H), 2,09 (s a, 3H), 1,94 (s a, 2H), 1,76 (s a, 1H), 1,67 (d, J = 13,8 Hz, 6H), 1,55 (s a, 1H), 1,38 (s a, 2H), 1,27 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,18 (s a, 1H). LCMS: LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1X50 mm 1,7 u (grad. de 3 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Iny. Vol. = 3 ul. Temp. del horno = 50C. Disolvente A: 5 % de ACN - 95 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 95 % de ACN - 15 % de H₂O-0,1 % de TFA. LCMS: TR =

1,95 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 590,3; SFC RT = 16,11 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: 70/30 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 228

5

2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida

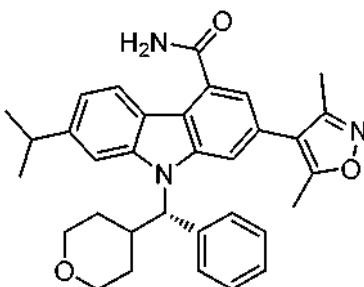


10 Una solución de (S)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-carboxamida (Ejemplo 199) (20 mg, 0,037 mmol) en metanol (3 ml) se trató con 0,5 ml de TFA y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis mediante LCMS mostró una reacción esencialmente completa. La mezcla se concentró sobre el evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en metanol y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-85 % de B durante 20 minutos, después, una parada de 7 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida (15 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 72,4 %). LCMS: (M+H)⁺ = 552,3; LCMS: TR = 1,74 min; (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después, una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min).
 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,13 (m, 4H), 5,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,52 (t, J=11,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,29 - 3,14 (m, 1H), 2,99 (s a, 3H), 2,43 (s a, 3H), 2,30 (a, 3H), 1,82 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,92 (d, J=12,1 Hz, 1H).

Ejemplo 229

30

2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(propan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida



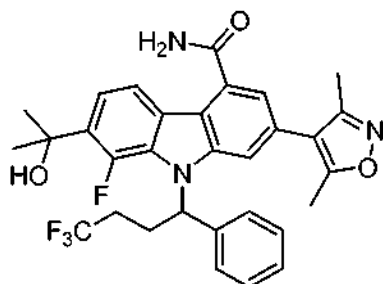
35 Una solución de (S)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-carboxamida (Ejemplo 199) (25 mg, 0,046 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con TRIETILAMINA (0,074 ml, 0,465 mmol) y TFA (0,036 ml, 0,465 mmol) y la solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó sobre el evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes:
 40 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-85 % de B durante 20 minutos, después, una parada de 7 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(propan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida (23 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 94 %). LCMS: (M+H)⁺ = 522,3; LCMS: TR = 2,103 min; (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3

minutos, después, una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min).

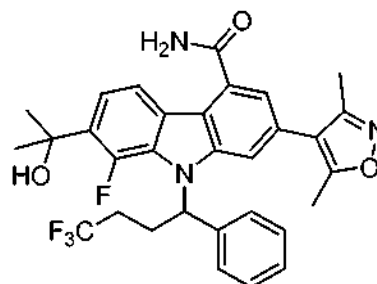
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 7,33 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 5,86 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,52 (t, J=11,3 Hz, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,24 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,45 (s a, 4H), 2,27 (s a, 3H), 1,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,33 (s a, 6H), 1,26 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J=12,8 Hz, 1H).

Ejemplos 230 & 231

2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-9H-carbazol-4-carboxamida



Enantiómero A, Ejemplo 230

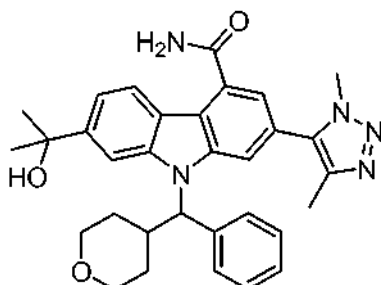


Enantiómero B, Ejemplo 231

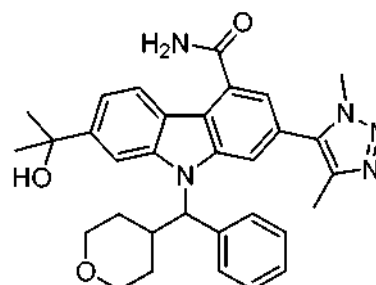
- 15 Siguiendo los procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 223, 5-ciano-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y 4,4,4-trifluoro-1-fenilbutan-1-ol se convirtieron en 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-9H-carbazol-4-carboxamida racémica, que se separó mediante SFC prep. quiral para dar Enantiómero A y Enantiómero B. Enantiómero A: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,33 (s a, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 6,50 (s a, 1H), 2,48 - 2,02 (m, 8H), 1,73 (s a, 2H), 1,55 (s a, 8H). LCMS: LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1X 50 mm 1,7 u (grad. de 3 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Vol. de iny. = 3 ul. Temp. del horno = 50C. Disolvente A: 5 % de ACN - 95 % de H₂O-0,1 % de TFA. Disolvente B: 95 % de ACN - 15 % de H₂O-0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,90 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 568,2; SFC RT = 7,67 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil: 70/30 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm). Enantiómero B: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,33 (s a, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 6,50 (s a, 1H), 2,48 - 2,02 (m, 8H), 1,73 (s a, 2H), 1,55 (s a, 8H). LCMS: LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1X 50 mm 1,7 u (grad. de 3 min) B al 0-100 %. Caudal = 1 ml/min. Vol. de iny. = 3 ul. Temp. del horno = 50C. Disolvente A: 5 % de ACN - 95 % de H₂O -0,1 % de TFA. Disolvente B: 95 % de ACN - 15 % de H₂O - 0,1 % de TFA. LCMS: TR = 1,90 min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 568,2; SFC RT = 11,45 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil: 70/30 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 232 y 233

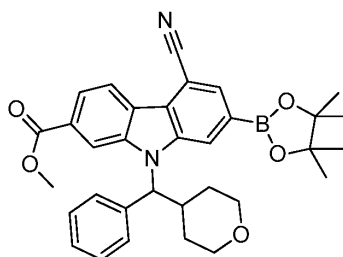
2-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-carboxamida



Enantiómero A, Ejemplo 232



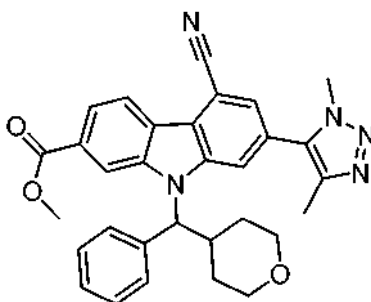
Enantiómero B, Ejemplo 233



Etapa 1: 5-ciano-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo

5 A un vial de presión de 40 ml que contenía 7-bromo-5-ciano-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (190 mg, 0,377 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (Aldrich, 192 mg, 0,755 mmol) y acetato potásico (111 mg, 1,132 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (15,41 mg, 0,019 mmol) y N₂ se burbujeó en la mezcla durante 1 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C
10 durante 2,5 h, se concentró y se purificó directamente usando cromatografía ISCO sobre gel de sílice (40 g columna, gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc/CH₂Cl₂). La concentración de tubos que contenían el producto (211 mg, 102 %) como un sólido espumoso de color blanquecino. TR en HPLC = 3,251 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

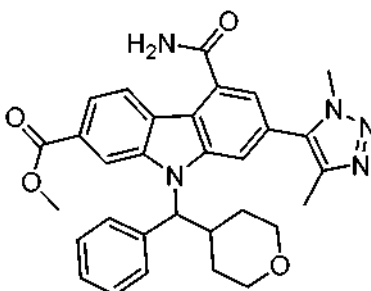
15



Etapa 2: 5-ciano-7-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo

20 A un vial de presión de 40 ml que contenía 5-ciano-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,363 mmol), 5-yodo-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (162 mg, 0,727 mmol) [Bunnage, M.E. et al. PCT International publication number WO2011/138751 A2] y K₂CO₃ (151 mg, 1,09 mmol) en dioxano (9 ml) y agua (0,9 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (14,84 mg, 0,018 mmol) y N₂
25 se burbujeó en la mezcla durante 1 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1 h, se concentró y purificó directamente usando cromatografía ISCO sobre gel de sílice (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc/CH₂Cl₂). Los tubos que contenían el producto, solapados con 5-yodo-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, se recogieron (225,9 mg) para dar un sólido blanquecino. TR en HPLC = 3,273 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min). CLEM (M+H) = 520,1.

30



35 **Etapa 3: Metil 5-carbamoil-7-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo**

Siguiendo un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 187, 5-ciano-7-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-

(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo (225 mg, 0,433 mmol) se convirtió en el compuesto del título (58 mg, 25 %). TR en HPLC = 2,558 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min). CLEM (M+H) = 538,4.

5 **Etapas 4: 2-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-carboxamida**

10 Siguiendo un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 184, 5-carbamoil-7-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo(57 mg, 0,106 mmol) se convirtió en racemic 2-(1,4-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida (41,3 mg, 68 %) de la cual se separaron 38 mg usando SFC prep. quiral (Columna: Chiral OD-H 25 x 3 cm, 5 µm; Fase móvil: 60/40 de CO₂/MeOH; Caudal: 80 ml/min). El pico de elución más rápido se concentró para dar un sólido de color blanco que se asignó como Enantiómero A (18,9 mg, 47,7 %). El pico de elución más lento se trató de una manera idéntica y se asignó como Enantiómero B (15,4 mg, 39,3 %). Enantiómero A: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,11 - 5,84 (m, 2H), 5,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 4H), 3,57 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 1H), 3,33 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,43 - 1,31 (m, 1H), 1,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H); CLEM (M+H) = 538,4; TR en HPLC = 2,302 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC RT = 6,779 min (Columna: Chiral OJ-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,45(d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,26 (s a, 1H), 6,08 - 5,84 (m, 2H), 5,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 4H), 3,57 (td, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,14 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 1,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H); CLEM (M+H) = 538,4; TR en HPLC = 2,307 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC RT = 8,030 min (Columna: Chiral OJ-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO₂/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

35 Los compuestos de ejemplo se analizaron para determinar la inhibición de la actividad de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Los procedimientos experimentales y los resultados se proporcionan a continuación. Clonación, expresión y purificación de bromodominios humanos para ensayos de desplazamientos térmicos (TSA)

40 Los clones de ADN recombinante que codifican bromodominios de proteínas humanas se optimizaron para la expresión de E. coli, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ) y se insertaron en un vector de expresión pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N-terminal escindibles por proteasa del virus de moteado de vena de tabaco (TVMV). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHHSSGETVRFQSM) wfueron seguidos inmediatamente por proteínas de bromodominio con las secuencias de residuos de aminoácidos (seguidas de las accesiones referenciadas y numeradas de acuerdo con la base de conocimiento de Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) del siguiente modo:

45 CECR2(420-543), Q9BXF3-1; FALZ(2917-3037), Q12830-1; GCN5(731-837), Q92830-1; PCAF(715-831), Q92831-1; BRD2(24-472), P25440-1; BRD3(1-434), Q15059-1; BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), 060885-1; BRDT(1-383), Q58F21-1; BAZ1B(1340-1457), Q9UIG0-1; CREBBP(1081-1197), Q92793-1; EP300(1040-1161), Q09472-1; WDR9(1310-1430), Q9NSI6-1; ATAD2(981-1108), Q6PL18-1; BRD1 (556-688), 095696-1; BRD7(129-236), Q9NPI1-1; BRD9(134-239), Q9H8M2-1; BRPF1(626-740), P55201-2; ATAD2B(952-1086), Q9ULI0-1; BAZ2B(2054-2168), Q9UIF8-1; SP140L(400-580), Q9H930-4; SP140(687-862), Q13342-1; TIF1 (896-1014), 015164-1; TRIM28(619-805), Q13263-1; BRWD3(1295-1443), Q6RI45-1; TAF1(1377-1503), TAF1(1501-1635), P21675-1; TAF1 I(1402-1522), TAF1 I(1523-1654), Q8IZX4-1; ASH1 L(2433-2564), Q9NR48-1; PB1(43-156), PB1(178-291), PB1(388-494), PB1(645-766), PB1(773-917), Q86U86-1; SMARCA2(1367-1511), 55 P51531-1; SMARCA2-2(1367-1493), P51531-2.

60 Los vectores recombinantes se transformaron en E. coli BL21 (DE3). Las células transformadas se cultivaron en 1 l de caldo de cultivo en matraces vibradores Thomson Ultra Yield de 2,5 l a 37 °C, 230 rpm y, a una densidad celular de DO 600nm = 1,0, se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador a 20 °C durante 16-18 horas. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron por sonicación en un tampón que contenía lisozima 0,1 mg/ml. Cada muestra se clarificó por sedimentación y el sobrenadante se cargó en una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare Life Sciences). La columna se lavó y luego se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones de proteína de pico que contienen la proteína de bromodominio se agruparon, se concentraron y la proteína se purificó adicionalmente por cromatografía de exclusión por tamaño en una columna Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) equilibrada con el tampón de almacenamiento final (Tris-HCl 20 mM pH 8,0, NaCl 200 mM, glicerol al 5 %, DTT 2 mM). Las fracciones pico de SEC que contenían proteína purificada a 2-5 mg/ml se agruparon

y el conjunto se dividió en alícuotas, se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80 °C.

Clonación, Expresión y purificación de bromodominios humanos biotinilados para ensayos TR-FRET

5 Los clones de ADN recombinante que codifican bromodominios de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT humanos se optimizaron para la expresión de *E. coli*, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ) y se insertaron en un vector de expresión pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N-terminal escindibles por proteasa del virus de moteado de vena de tabaco (TVMV), seguido de un motivo de biotinilación específico del sitio reconocido por la *E. coli* biotina ligasa (BirA). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHH-HHSSGETVRFQGLNDIFEAQKIEWHEDTGHM) fueron seguidos inmediatamente por construcciones de bromodominio BRD4 con las secuencias de residuos de aminoácidos (seguidas de las accesiones referenciadas BRD4 y numeradas de acuerdo con la base de conocimiento de Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) del siguiente modo: BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), BRD4(1-477), 060885-1.

15 Cada uno de los vectores recombinantes se co-transformaron en *E. coli* BL21 STAR (DE3) junto con un plásmido que codifica BirA con selección con cloranfenicol. Las células transformadas se cultivaron a 37 °C en matraces vibratorios Thomson Ultra Yield de 2,5 l que contenían medio 1L M9-CAS (Teknova) suplementado con 40 µg/ml de kanamicina, 35 µg/ml de cloranfenicol y 100 µM de biotina. A una densidad celular de DO 600nm = 0,6, los cultivos se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador durante 20 horas adicionales a 20 °C. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron por sonicación en un tampón que contenía lisozima 0,1 mg/ml. Cada muestra se clarificó por sedimentación y el sobrenadante se cargó en una columna de afinidad HisTrap. La columna se lavó y luego se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones de proteína de pico que contenían la proteína de bromodominio se combinaron y se incubaron durante 18 horas a 4 °C con proteasa His-TVMV purificada (relación de masa 1:15 de TVMV: proteína BRD4). La muestra se intercambiaba en tampón de imidazol bajo y se pasó a través de una columna HisTrap para capturar la cola de His escondida por la enzima His-TVMV. La proteína en el flujo de la columna HisTrap se purificó adicionalmente y se intercambiaba en el tampón de almacenamiento final (PBS pH 7,0, glicerol al 5 %, 1 mM DTT) mediante cromatografía de exclusión molecular en una columna Superdex 200. Para mejorar la pureza, las proteínas BRD4 (1-477) y BRD4 (44-460) se sometieron a una etapa de purificación por cromatografía de intercambio catiónico adicional antes de la cromatografía de exclusión por tamaño. La mono-biotinilación esencialmente cuantitativa (+226 Da) de cada proteína se confirmó mediante análisis de espectrometría de masas por ionización por electropulverización en la muestra final. Las muestras purificadas se dividieron en alícuotas, se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80 °C.

35 Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET)

La unión de compuestos a bromodominio BRD4 (44-168), BRD4 (333-460) y BRD4 (1-477 o 44-460) se evaluó usando un ensayo de unión de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (1), que mide la unión de una molécula de sonda marcada fluorescentemente a la proteína de bromodominio. La proteína de bromodominio, la molécula de sonda fluorescente (bien un péptido de histona biotinilado o una molécula pequeña marcada fluorescentemente) y el compuesto de prueba que ha respondido a la dosis se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico. En ausencia de un compuesto de prueba, el bromodominio y la molécula pequeña se unen, dando como resultado una señal fluorescente alta. En presencia de una concentración suficiente de inhibidor, esta interacción se interrumpe, dando como resultado una pérdida de transferencia de energía de resonancia fluorescente.

50 Todos los componentes del ensayo se disolvieron en composición tampón de HEPES 20 mM pH 7,5 NaCl 150 mM, DTT 5 mM, 0,005 % de Tween 20, y 100 µg/ml de BSA para BRD4 (1-477 y 44-460). Las concentraciones finales de las proteínas de bromodominio son 1,6 nM de BRD4 (44-168), 1 nM de BRD4 (333-460) y 1 nM de BRD4 (1-477 o 44-460), y la molécula de sonda fluorescente es 100 nM, 50 nM, y 7,5 nM respectivamente. Todas las proteínas fueron biotiniladas. Se usó una estreptavidina marcada con criptato de terbio (Cisbio SA-Tb) como detección, y se premezcló con la proteína de bromodominio a una concentración final de 0,2 nM. En algunos casos para BRD4 (44-460), se usó criptato de terbio anti-His como detección. Se introdujeron 7,5 nl de compuesto de prueba que ha respondido a la dosis o vehículo de dmsó (0,0375 %) en una placa de pocillos Corning 384 negra y se añadieron a la placa 10 µl de bromodominio/reactivo de detección y solución fluorescente de molécula pequeña, y se incubó la reacción durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leyeron luego en el lector de placas enVision, (λ_{ex}=340 nm, acceptor λ_{em}=520 nm, y donante λ_{em} = 615 nm, LANCE D400 mirror). Las mediciones de intensidad fluorescente resueltas en el tiempo se realizaron en ambas longitudes de onda de emisión y se calculó la relación de aceptor/donante y se utilizó para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron en 16 pozos de vehículos altos y 8 pocillos de control de referencia bajos, y luego se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros:

$$Y=a+((b-a)/(1+(10x/10c)^d))$$

65 Cuando 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de Hill, 'c' es la CI50 y 'd' es el máximo.

Péptido de histona: Adquirido en GenScript
H4K5K8K12K16

Biotina-AHA-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKV

La molécula pequeña marcada fluorescentemente fue un inhibidor de BRD4 conocido en la técnica

- 5 1. F. Degorce, A. Card, S. Soh, E. Trinquet, G. P. Knapik y B. Xie, HTRF: A technology tailored for drug discovery
- a review of theoretical aspects y recent applications. *Current Chemical Genomics* (2009) 3, 22-32

Ensayo de desplazamiento térmico

10 El efecto de la unión del compuesto sobre la estabilidad térmica de los bromodominios se midió usando un
instrumento de PCR en tiempo real BioRad CFX monitorizando la potenciación de fluorescencia de una sonda
externa (SYPRO naranja) ya que se une preferentemente a la proteína desplegada. Las reacciones de
desplazamiento se llevaron a cabo en una placa de 384 pocillos en un volumen de 4uL con 2-8uM de proteína de
bromodominio, 1-2 % (v/v) de DMSO en tampón que contiene Hepes 10 mM, pH 7,4 NaCl 500 mM. Se añadió
15 colorante naranja SYPRO a una dilución de 1: 500. Las concentraciones de los compuestos oscilaron entre 1,6-100
uM. Las reacciones de despliegue se controlaron equilibrando en primer lugar el instrumento a 25 °C durante 2,4
segundos, seguido de la elevación de la temperatura en incrementos de 0,5 °C desde 25 a 95 °C con un equilibrio
de 60 s antes de una lectura a cada temperatura. Los filtros de excitación y emisión para el colorante naranja
SYPRO se ajustaron a FRET con un intervalo de excitación de 450-490 nm y un intervalo de emisión de 560-580
20 nm. La temperatura del punto medio se determinó calculando el punto de inflexión usando la segunda derivada. Los
desplazamientos temperatura observados se registraron como la diferencia entre el punto medio entre un pocillo de
referencia que contiene proteína con dmsO pero no ligando y un pocillo que contiene proteína con compuesto.

25 El ensayo de cambio térmico es una técnica biofísica que compara el cambio en el despliegue de la temperatura de
transición de una proteína obtenida en presencia y ausencia de un ligando (1). Normalmente, se usa un colorante
fluorescente para controlar el despliegue de la proteína a medida que se calienta. Durante el proceso de despliegue,
las regiones hidrofóbicas de la proteína están expuestas, dando como resultado un aumento en la unión del
colorante y un aumento en la intensidad de fluorescencia. El punto medio de la transición de despliegue de la
proteína se define como la T_m. Un ligando que se une a la proteína provoca un aumento en la estabilidad térmica de
30 la proteína, aumentando así la T_m, proporcionalmente tanto a la concentración del ligando como a su afinidad de
unión.

1. M. W. Pantoliano, E.C. Petrella, J.D. Kwasnoski, V.S. Lobanov, J. Myslik, E. Graf, T. Carver, E. Asel, B. A.
Springer, P. Lane, F.R. Salemme, High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug
discovery. *J. Biomol. Screen* 6(2001) 429-440.
35 2. M.D. Cummings, M. A. Farnum, M. I. Nelen, Universal screening methods y application of ThermoFluor. *J.*
Biomol. Screen 11 (2006) 854-863

Ensayo MYC HCS

40 Las células tumorales en medio de crecimiento RPMI completo (Gibco, 11875-085) suplementado con 10 % de FBS
se recogieron y se sembraron en placas de cultivo celular PDL de 384 pocillos negras de fondo transparente en 30 ul
de medio con 10.000 células por pocillo. Después del tratamiento del compuesto a 37 °C durante 4 horas, las células
se fijaron en formaldehído al 4 % a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se permeabilizaron.
45 Después de lavar y bloquear, las placas se incubaron luego con anticuerpo primario anti-myc 1:1000 (Cell Signaling
Technology, 5605) a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, las células se lavaron y bloquearon
antes de añadir el anticuerpo secundario Alexa 488 de conejo anti-cabra 1: 2000 (Invitrogen, A11034) a temperatura
ambiente en oscuridad durante 1 hora. Posteriormente, las células se lavaron y escanearon en el Cellomics
ArrayScan con lente objetivo 10x.

50 Ensayo MTS de proliferación celular

Las células tumorales se sembraron a ciertas densidades de siembra en placas Matrix negras de fondo transparente
384 pocillos a 40 µl por pocillo y se incubaron durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5 % antes de someterlas a
ensayo. Al día siguiente, se utilizó un juego de placas de células (placas T0) para determinar la densidad celular en
55 el tiempo cero, y el 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -5- (3-carboximetoxifenil) -2- (4 -sulfofenil) -2H-tetrazolio del Kit CellTiter
96 AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation (Promega, G5440) a 4 (µl/pocillo) en placas T0 seguido de
incubación a 37 °C en CO₂ al 5 % durante tres horas. La absorbancia a 490 nm se midió en un lector Envision
(Perkin Elmer, Boston, MA). El mismo día, las placas celulares restantes (placas T2) se trataron con compuestos a
37 °C en CO₂ al 5 %. Después de 72 horas, se añadieron 4 ul de reactivos MTS a esas placas de células. Las
60 placas se incubaron adicionalmente a 37 °C en CO₂ al 5 % durante tres horas y los valores de absorbancia en A490
se midieron en un lector Envision.

Modelos de xenoinjerto de tumor humano en ratones

65 Todos los roedores se obtuvieron from Jackson Laboratory. (Bar Harbor, Maine), y se mantuvieron en un ambiente
libre de amoníaco en una colonia definida y libre de patógenos. Todos los ratones fueron puestos en cuarentena

aproximadamente 1 semana antes de su uso para la propagación del tumor y las pruebas de eficacia del fármaco. Se ofreció a los ratones alimento y agua a voluntad. El programa de asistencia animal de Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute está completamente acreditado por la American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con los métodos y pautas de prueba de animales de Bristol-Myers Squibb (BMS).

Los xenoinjertos tumorales se cultivaron y se mantuvieron por vía subcutánea (SC) en ratones NSG (knockout de cadena gamma del receptor IL2 de NOD scid) (Jackson Lab). Los tumores se propagaron como trasplantes subcutáneos utilizando fragmentos tumorales obtenidos de ratones donantes.

Ensayos de quimioterapia preclínicos

El número requerido de animales necesarios para detectar una respuesta significativa se agruparon al inicio del experimento y a cada uno se le realizó un implante subcutáneo de un fragmento de tumor (~20 mg) con un trocar de 13 gauge. Se dejaron crecer los tumores hasta la ventana de tamaño predeterminado (se excluyeron los tumores fuera de los límites) y los animales se distribuyeron de forma uniforme a diversos grupos de tratamiento y control. Habitualmente había 6-8 ratones por tratamiento y grupos de control, que consistían en 10-12 tumores. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Se comprobó en los animales tratados la existencia de toxicidad/mortalidad relacionada con el tratamiento a diario. Cada grupo de animales se pesó antes del inicio del tratamiento (P_1) y, después, de nuevo, tras la última dosis de tratamiento (P_2). La diferencia en el peso corporal ($P_2 - P_1$) proporciona una medida de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La respuesta tumoral se determinó mediante la medición de tumores con un calibre dos veces por semana, hasta que los tumores alcanzaron un tamaño predeterminado de "objetivo" de 0,5 g o 1 g dependiendo del tipo de tumor. Los pesos tumorales (mg) se estimaron a partir de la fórmula:

$$\text{Peso del tumor} = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2) \div 2$$

Los criterios de respuesta tumoral se expresan en términos de inhibición del crecimiento tumoral (% TGI). El retraso del crecimiento tumoral se define como la diferencia en tiempo (días) requerido para que los tumores tratados (T) alcanzaran un tamaño diana predeterminado en comparación con los del grupo control (C). Para este fin, el peso tumoral de un grupo se expresa como peso medio del tumor (MTW).

La inhibición del crecimiento tumoral se calcula del siguiente modo:

$$\% \text{ de Inhibición del crecimiento tumoral} = \frac{(1 - \frac{T_1 - T_0}{C_1 - C_0})}{(1 - \frac{T_0}{C_0})}$$

donde,

- C_t = mediana del tamaño del tumor de control al final del tratamiento
- C_0 = mediana del tamaño del tumor de control al principio del tratamiento
- T_t = mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al final del tratamiento
- T_0 = mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al inicio del tratamiento

La actividad se define como el logro de una inhibición del crecimiento tumoral duradera del 50 % o superior (es decir, $TGI \geq 50$ %) durante un período equivalente al menos a 1 tiempo de duplicación del volumen tumoral y el tratamiento farmacológico debe ser por un período equivalente al menos a 2 tiempos de duplicación del volumen tumoral.

La respuesta tumoral también se expresó en términos de retraso del crecimiento tumoral y se expresó como muerte celular logarítmica (valor de LCK), definida como la diferencia en tiempo (días) requerida para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño objetivo predeterminado en comparación con los del grupo de control (C).

Siempre que sea posible, la actividad antitumoral se determinó a un intervalo de niveles de dosis hasta la dosis máxima tolerada (DMT), que se define como el nivel de dosis inmediatamente por debajo de la que produjo una toxicidad excesiva (es decir, más de una muerte). Cuando se produjo la muerte, se registró el día de la muerte. Los ratones tratados que murieron antes de que sus tumores alcanzaran el tamaño diana se consideró que habían muerto por toxicidad relacionada con el fármaco. Ningún ratón del grupo control murió con tumores con un tamaño menor que el tamaño diana. Se consideró que los grupos de tratamiento con más de una muerte producida por toxicidad relacionada con el fármaco habían tenido tratamientos excesivamente tóxicos y sus datos no se incluyeron en la evaluación de la eficacia antitumoral del compuesto.

La posible interacción de la toxicidad del fármaco que afecta la tolerabilidad del tratamiento es una consideración importante en los ensayos de quimioterapia combinada. La interpretación de los resultados terapéuticos combinados debe basarse en la comparación de la actividad antitumoral de la mejor respuesta posible para los fármacos únicos

frente a la combinación a dosis toleradas de forma comparable. Por lo tanto, la sinergia terapéutica se definió como un efecto terapéutico logrado con un régimen tolerado de los agentes combinados que excedía el efecto óptimo logrado con cualquier dosis tolerada de monoterapia. Las evaluaciones estadísticas de los datos se realizaron usando la prueba de Wilcoxon generalizada de Gehan. La significación estadística se declaró en $P < 0,05$.

5

Administración del fármaco

Para la administración de inhibidores de BET a roedores, los compuestos se disolvieron en 90 % de PEG300/10 % de TPGS/10 % de etanol. Los inhibidores BET generalmente se administraron por vía oral en un horario de CDx7 o CDx10 (5 días con y 2 días de descanso), aunque otros programas también se habían evaluado y se ha demostrado su eficacia

10

Resultados:

La Figura 1 muestra los resultados de un compuesto de la invención contra el carcinoma de células pequeñas humanas H187.

15

Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla siguiente. Los datos de actividad se basan en el uso de uno de los ensayos de FRET descritos. Los compuestos con una CI_{50} inferior a $7,5 \mu M$ se muestran con (+), los compuestos con una CI_{50} inferior a 500 nm se muestran con (++) y aquellos con una CI_{50} inferior a 50 nm se muestran con (+++).

20

N.º de ejemplo	CI_{50} de BRD4 FRET (μM)
Ejemplo 1	++
Ejemplo 2	++
Ejemplo 3	++
Ejemplo 4	++
Ejemplo 5	++
Ejemplo 6	++
Ejemplo 7	++
Ejemplo 8	++
Ejemplo 9	+++
Ejemplo 10	++
Ejemplo 11	++
Ejemplo 12	++
Ejemplo 13	++
Ejemplo 14	++
Ejemplo 15	++
Ejemplo 16	+
Ejemplo 17	++
Ejemplo 18	++
Ejemplo 19	++
Ejemplo 20	++
Ejemplo 21	++
Ejemplo 22	++
Ejemplo 23	+
Ejemplo 24	++

Ejemplo 25	++
Ejemplo 26	+++
Ejemplo 27	+++
Ejemplo 28	+++
Ejemplo 29	++
Ejemplo 30	+++
Ejemplo 31	+++
Ejemplo 32	+++
Ejemplo 33	+++
Ejemplo 34	+++
Ejemplo 35	+++
Ejemplo 36	+++
Ejemplo 37	+++
Ejemplo 38	++
Ejemplo 39	+++
Ejemplo 40	+++
Ejemplo 41	+++
Ejemplo 42	+++
Ejemplo 43	+++
Ejemplo 44	+++
Ejemplo 45	+
Ejemplo 46	++
Ejemplo 47	+++
Ejemplo 48	+++
Ejemplo 49	+
Ejemplo 50	+++
Ejemplo 51	+++
Ejemplo 52	+++
Ejemplo 53	+++
Ejemplo 54	+++
Ejemplo 55	+++
Ejemplo 56	+++
Ejemplo 57	+++
Ejemplo 58	+++
Ejemplo 59	+++
Ejemplo 60	+++
Ejemplo 61	+++
Ejemplo 62	+++
Ejemplo 63	+++

Ejemplo 64	+++
Ejemplo 65	+++
Ejemplo 66	+++
Ejemplo 67	+++
Ejemplo 68	+++
Ejemplo 69	+++
Ejemplo 70	+++
Ejemplo 71	+++
Ejemplo 72	+++
Ejemplo 73	+++
Ejemplo 74	+++
Ejemplo 75	+++
Ejemplo 76	+++
Ejemplo 77	+++
Ejemplo 78	+++
Ejemplo 79	+++
Ejemplo 80	+++
Ejemplo 81	+++
Ejemplo 82	+++
Ejemplo 83	+++
Ejemplo 84	+++
Ejemplo 85	+++
Ejemplo 86	+++
Ejemplo 87	+++
Ejemplo 88	+++
Ejemplo 89	+++
Ejemplo 90	+++
Ejemplo 91	+++
Ejemplo 92	+++
Ejemplo 93	+++
Ejemplo 94	+++
Ejemplo 95	+++
Ejemplo 96	+++
Ejemplo 97	+++
Ejemplo 98	+++
Ejemplo 99	++
Ejemplo 100	++
Ejemplo 101	++
Ejemplo 102	+++

Ejemplo 103	+++
Ejemplo 104	+++
Ejemplo 105	+++
Ejemplo 106	++
Ejemplo 107	+++
Ejemplo 108	+++
Ejemplo 109	+++
Ejemplo 110	+++
Ejemplo 111	+++
Ejemplo 112	++
Ejemplo 113	+++
Ejemplo 114	+++
Ejemplo 115	+++
Ejemplo 116	+++
Ejemplo 117	+++
Ejemplo 118	++
Ejemplo 119	+++
Ejemplo 120	++
Ejemplo 121	++
Ejemplo 122	+++
Ejemplo 123	++
Ejemplo 124	+++
Ejemplo 125	+++
Ejemplo 126	+++
Ejemplo 127	+
Ejemplo 128	++
Ejemplo 129	++
Ejemplo 130	+++
Ejemplo 131	+++
Ejemplo 132	+++
Ejemplo 133	+++
Ejemplo 134	+++
Ejemplo 135	+++
Ejemplo 136	+++
Ejemplo 137	+++
Ejemplo 138	+++
Ejemplo 139	+++
Ejemplo 140	+++
Ejemplo 141	+++

ES 2 669 189 T3

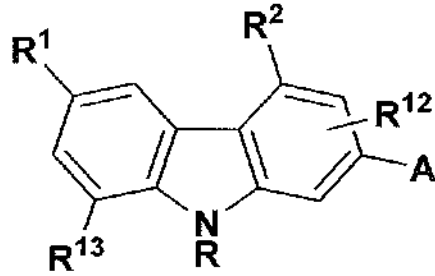
Ejemplo 142	+++
Ejemplo 143	+++
Ejemplo 144	+++
Ejemplo 145	+++
Ejemplo 146	+++
Ejemplo 147	+++
Ejemplo 148	+++
Ejemplo 149	+++
Ejemplo 150	++
Ejemplo 151	+++
Ejemplo 152	+++
Ejemplo 153	+++
Ejemplo 154	+
Ejemplo 155	+
Ejemplo 156	+++
Ejemplo 157	+++
Ejemplo 158	+++
Ejemplo 159	+++
Ejemplo 160	+++
Ejemplo 161	+++
Ejemplo 162	+++
Ejemplo 163	+++
Ejemplo 164	++
Ejemplo 165	++
Ejemplo 166	+
Ejemplo 167	+++
Ejemplo 168	++
Ejemplo 169	+++
Ejemplo 170	+++
Ejemplo 171	+++
Ejemplo 172	+++
Ejemplo 173	+
Ejemplo 174	+++
Ejemplo 175	+++
Ejemplo 176	+++
Ejemplo 177	+++
Ejemplo 178	+++
Ejemplo 179	+++
Ejemplo 180	+++

Ejemplo 181	+++
Ejemplo 182	+
Ejemplo 183	+++
Ejemplo 184	++
Ejemplo 185	+++
Ejemplo 186	+++
Ejemplo 187	++
Ejemplo 188	+++
Ejemplo 189	+++
Ejemplo 190	++
Ejemplo 191	+++
Ejemplo 192	+++
Ejemplo 193	+++
Ejemplo 194	+++
Ejemplo 195	+++
Ejemplo 196	+++
Ejemplo 197	+++
Ejemplo 198	+++
Ejemplo 199	+++
Ejemplo 200	+++
Ejemplo 201	+++
Ejemplo 202	+++
Ejemplo 203	+++
Ejemplo 204	+++
Ejemplo 205	+++
Ejemplo 206	+++
Ejemplo 207	+++
Ejemplo 208	+++
Ejemplo 209	+++
Ejemplo 210	+++
Ejemplo 211	+++
Ejemplo 212	+++
Ejemplo 213	+++
Ejemplo 214	+++
Ejemplo 215	+++
Ejemplo 216	+++
Ejemplo 217	+++
Ejemplo 218	+++
Ejemplo 219	+++

Ejemplo 220	+++
Ejemplo 221	+++
Ejemplo 222	+++
Ejemplo 223	+++
Ejemplo 224	+++
Ejemplo 225	+++
Ejemplo 226	+++
Ejemplo 227	+++
Ejemplo 228	+++
Ejemplo 229	+++
Ejemplo 230	+++
Ejemplo 231	+++
Ejemplo 232	+++
Ejemplo 233	+++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



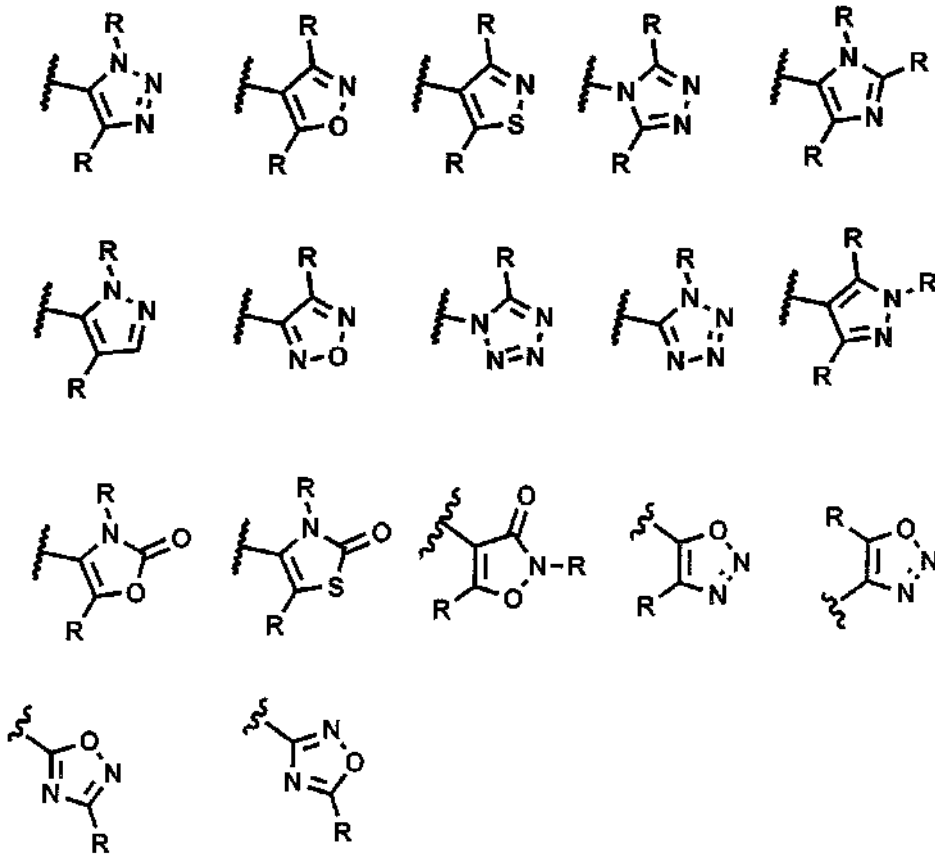
(III)

5

en la que:

A es

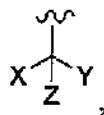
10



;

15

R es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilalquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido o alquilo (C₁-C₆)-OCO- opcionalmente sustituido; o Ris



20

en donde

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -OCNR³R⁴, -NR⁶OCOR³, -NR⁶CONR³R⁴, -NR⁶SO₂NR³R⁴ o -NR⁶SO₂R⁴;

R¹ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂, opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈)-SO₂- opcionalmente sustituido o heterociclilo-CO- opcionalmente sustituido;

R² es H, -CN, -COOH o -CONR⁷R⁸;

R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂, opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido,

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C₄-C₈);

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁-C₆)-SO₂- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

o R⁷ y R⁸ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C₄-C₈);

R¹² es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R¹³ es hidrógeno, halógeno, -CN, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -NHSO₂R⁷ o -SO₂R⁷;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

con la condición de que solo uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno;

y/o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes

- 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9-etil-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-propil-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-metilpropil)-9H-carbazol;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-fluoroetil)-9H-carbazol;
 9-(2,2-difluoroetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(2-feniletal)-9H-carbazol;
 9-[(2-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 9-[(4-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 9-[(3-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(3-metoxifenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-metoxifenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-fluorofenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(3-fluorofenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-metilfenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(3-metilfenil)metil]-9H-carbazol;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-metilfenil)metil]-9H-carbazol;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9-(metilsulfonil)-9H-carbazol;
 9-benzoil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol;
 2-(3,5-dimetil-4-isaxazalil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclobutilmetil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((cis-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-

- carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(3-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(pirimidin-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9-[(2-metoxifenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,3-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,5-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(3-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-N,3-N-dimetil-9H-carbazol-3,5-dicarboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-etilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-metilazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-metilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(1,4-oxazepano-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2S)-2-metilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3R)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-6-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2R)-2-metilmorfolina-4-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(pirrolidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-(azetidina-1-carbonil)-9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3,3-dimetilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-metilpiperidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;

- 9-bencil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-9H-carbazol-3,5-dicarboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(4,4-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 5 9-(2,6-difluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(((3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-clorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9-[(2-metoxifenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 10 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]-9-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(3S)-3-fluoropirralidina-1-carbonil]-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 15 9-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-9H-carbazol-4-carboxamida;
 20 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-{1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclobutilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[1-(4-fluorofenil)etil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 25 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-clorobencil)-6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida, en configuración racémica;
 30 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 1;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 2;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 35 9-(4-clorobencil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 40 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(3-fluorofenil)metil]-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 45 9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,3-difluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-cianofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 50 9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-2-(dimetil-2,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 55 9-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[1-(4-fluorofenil)etil]-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 60 9-(ciclobutilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(ciclopropilmetil)-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-N-metil-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-N,N-dimetil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 65 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-((3,3-difluoro-1-azetidil)carbonil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N,N-dimetil-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-

- carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo;
 9-(4-fluorobencil)-2-(3-metil-4-isoxazolil)-6-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-fluorobencil)-2-(5-metilisoxazol-4-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 5 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-((3-fluoro-1-azetidil)carbonil)-9-(4-fluorobencil)-N-propil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 N-ciclopropil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N-etil-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 10 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-N-(propan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-N-(2-metilpropil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 15 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4,6-bis(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(N-metilacetamido)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N-metil-6-(N-metilacetamido)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N-metil-6-(metilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 20 6-(acetil(2-fluoroetil)amino)-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-amino-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-fluoroetilamino)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(2-hidroxi-etil)amino]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-6-[(cianometil)amino]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 25 9-bencil-6-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-6-[bis(2-hidroxi-etil)amino]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(dimetilamino)-N-metil-9H-carbazol-4-carboxamida;
 6-acetamido-9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-metanosulfonamido-9H-carbazol-4-carboxamida;
 30 N-[9-bencil-5-carbamoil-7-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-3-il]carbamato de metilo;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(oxane-4-amido)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(morfolina-4-carbonil)amino]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(dimetilcarbamoil)amino]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-[(metilcarbamoil)amino]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 35 9-bencil-6-ciclopentanoamido-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 40 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-9-(4-fluorobencil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 45 9-(2,5-difluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 50 9-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-etil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 55 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-clorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(4-fluorobencil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 60 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-metil-6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9H-carbazol-4-carboxamida;
 65 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-hidroxi-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletil)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 1;

- 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-metoxi-9-(1-feniletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida, Enantiómero 2;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metilsulfonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo;
 9-bencil-5-carbamoil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo;
 5 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-9H-carbazol-4-carbonitrilo;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 ácido 9-bencil-5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9H-carbazol-2-carboxílico;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carbonitrilo;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 10 9-Bencil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N~2~-metoxi-N~2~-metil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida;
 9-bencil-2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(3-fluorobenzoil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato;
 5-carbamayl-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo;
 ácido 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxílico;
 15 5-ciano-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-9H-carbazol-2-carboxamida;
 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-N~2~,N~2~-dimetil-9H-carbazol-2,5-dicarboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-9-(difenilmetil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent.
 20 A;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent. B;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-[2-(trifluorometil)fenil]butil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida,
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-[2-(trifluorometil)fenil]butil]-9H-carbazol-4-
 25 carboxamida;
 9-[1-(2-clorafenil)-4,4,4-trifluorobutil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 9-[1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 30 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 9-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 35 9-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 40 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(3-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[(3-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 45 9-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida;
 (dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent.
 50 A;
 (dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida, Ent.
 B;
 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[1-fluorociclobutil](fenil)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida,
 Ent. A;
 55 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[1-fluorociclobutil](fenil)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida,
 Ent. B;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. A;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-9-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 60 carboxamida, Ent. B;
 rel-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(1R,2S,4S)-2-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metil]-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-
 9H-carbazol-4-carboxamida;
 9-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. A;
 65 9-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. B;

- 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(propan-2-il)-9H-carbazol-4-carboxamida;
 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-9H-carbazol-4-
 5 carboxamida, Ent. A;
 2-(dimetil-1,2-axazol-4-il)-8-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-[4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. B;
 2-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. A;
 10 2-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-carbazol-4-
 carboxamida, Ent. B;

y/o sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el que la CI50 en el ensayo FRET divulgado es inferior a 50 nm.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 5. Un producto farmacéutico de combinación que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 35 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad o la afección son cáncer.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama triple negativo, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de páncreas, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T o LLA.
- 40 9. Uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 10. El uno o más compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con la reivindicación 9, en los que la enfermedad o la afección son cáncer.
- 50 11. El uno o más compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama triple negativo, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de páncreas, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T o LLA.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir un bromodominio con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

FIG. 1

Actividad antitumoral del ejemplo 185 en xenoinjertos de carcinoma pulmonar H187 microcítico humano

