

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 027345

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.07.31

(21) Номер заявки
201591591

(22) Дата подачи заявки
2014.02.27

(51) Int. Cl. **C07D 413/04** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ КАРБАЗОЛА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
БРОМОДОМЕНА

(31) 61/769,996; 14/190,477

(32) 2013.02.27; 2014.02.26

(33) US

(43) 2015.12.30

(86) PCT/US2014/018820

(87) WO 2014/134232 2014.09.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Посс Майкл А., Тортолани Дэвид
Р., Додд Дхармпал С., Муссари
Кристофер П., Токарски Джон
С., Гаваи Ашвиникумар В., Чжао
Юйфэнь, Делукка Джордж В.,
О'Мэлли Даниэль, Норрис Дерек Дж.,
Джилл Патрис, Квеснл Клод А., Хань
Вэнь-Чинг (US)**

(74) Представитель:

**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю.,
Клюкин В.А., Строкова О.В., Захарова
Н.С., Христофоров А.А. (RU)**

(56) WO-A1-2010080474
US-A1-2003129448

KIKUGAWA Y. ET AL.: "Synthesis of Carbazoles from N-(N,N-Diarylarnino)phthalimides with Aluminium Chloride via Diarylnitrenium Ions", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 66, 2001, pages 8612-8615, XP002722586, example 9

US-A1-2013026426

US-A1-2012071668

HEWLINS ET AL.: "Exploratory Routes to Carbazole Derivatives Prelusive to 6H-Pyrido[4,3-b]carbazole synthesis", JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, vol. 8, 1986, pages 2645-2696, XP009177265, page 2653, examples 20c, e, g, page 2660, example 22

B1 |

027345 |

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям карбазола, фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению, и способам применения указанных композиций в лечении различных заболеваний.

027345 | B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США №. 61/769,996, поданной 27 февраля 2013, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и их применению в терапии.

Уровень техники

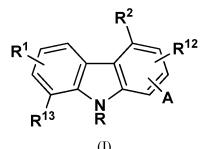
Гены эукариот организмов высоко организованы в ядре клетки. Длинные нити дуплекса ДНК закручены вокруг октамера гистоновых белков с образованием нуклеосомы. Эта основная единица затем дополнительно сжимается путем агрегирования и укладки нуклеосом с образованием высоко конденсированной структуры хроматина. Возможен ряд различных состояний конденсации, и компактность этой структуры варьирует в течение клеточного цикла, являясь наиболее компактной в течение процесса клеточного деления. За последнее время было признано, что хроматиновые матрицы образуют принципиально важный набор механизмов генного контроля, именуемый эпигенетической регуляцией. Придавая широкий спектр специфичных химических модификаций гистонам и ДНК (таких, как ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоилирование), эпигенетические регуляторы модулируют структуру, функцию и доступность нашего генома, таким образом оказывая огромное влияние на экспрессию генов.

Ацетилирование гистонов обычно связано с активацией транскрипции генов, так как модификация ослабляет взаимодействие ДНК и гистонового октамера путем изменения электростатики. В дополнение к этому физическому изменению специальные белки связываются с ацетилированными остатками лизина в гистонах, чтобы прочитать эпигенетический код. Бромодомены представляют собой небольшие (~110 аминокислот) особые домены в белках, которые связываются с ацетилированными остатками лизина, как правило, но не исключительно, в области гистонов. Существует семейство приблизительно из 50 белков, которые, как известно, содержат бромодомены, и они выполняют ряд функций в клетке. Bet семейство белков, содержащих бромодомены, включает 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-T), которые содержат tandemные бромодомены, способные связываться с двумя ацетилированными остатками лизина в непосредственной близости, увеличивая специфичность взаимодействия. BRD2 и BRD3, как сообщается, связываются с гистонами вдоль активно транскрибуемых генов и могут быть вовлечены в облегченную элонгацию транскрипции (Leroy et al., Mol. Cell, 2008, 30(1):51-60), в то время как BRD4, по-видимому, вовлечен в рекрутмент pTEF-13 комплекса к индуцируемым генам, приводя к фосфорилированию РНК-полимеразы и повышенному выходу транскрипции (Hargreaves et al., Cell, 2009, 138(1): 129-145). Сообщалось, что все члены семейства обладают некоторой функцией в регулировании или выполнении аспектов клеточного цикла, и, как было показано, остаются в комплексе с хромосомами в течение клеточного деления, что наводит на мысль о роли в поддержании эпигенетической памяти. Кроме того, некоторые вирусы используют эти белки для привязывания своих геномов к хроматину клетки хозяина, как часть процесса репликации вируса (You et al. Cell, 2004, 117(3):349-60). Последние статьи, относящиеся к этой теме, включают Prinjha et al., Trends in Pharmacological Sciences, March 2012, Vol. 33, No. 3, pp. 146-153; Conway, ACS Med. Chem. Lett, 2012, 3, 691-694 и Hewings et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 9393-9413. Низкомолекулярные BET-ингибиторы, которые, по сообщениям, разрабатываются, включают GSK-525762A, OTX-015, а также другие из Оксфордского Университета (University of Oxford) и Constellation Pharmaceuticals Inc.

Сотни эпигенетических эффекторов были идентифицированы, многие из которых являются хроматин-связывающими белками или хроматин-модифицирующими ферментами. Эти белки были связаны с различными расстройствами, такими как нейродегенеративные расстройства, болезни обмена веществ, воспаление и рак. Таким образом, эти соединения, которые ингибируют связывание бромодомена с его близкими ацетилированными белками, обещают новые подходы в лечении целого ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний или состояний и в лечении различных типов рака.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение. В первом аспекте соединение представляет собой



где

А представляет собой изоксазолил, оксазолил или триазолил, замещенный 0-2 R¹⁴;

R представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₆)алкокси

или фенилом, {[1R,2S,4S]-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, бензил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси или циано, 5-6-членный гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязатель-

но замещенный (C_1 - C_6)алкилом,

6-членный гетероцикло(C_1 - C_6)алкил, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O, фенил-CO-, фенил-SO₂-, (C_1 - C_6)алкил-SO₂-, или

R представляет собой



где

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из (C_1 - C_6)алкила, необязательно замещенного галогеном, (C_3 - C_8)циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, фенила, необязательно замещенного CF₃, (C_1 - C_6)алкокси или галогеном, 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, представляющий собой N, или 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и один гетероатом, представляющий собой O;

Z представляет собой водород;

R¹ представляет собой OH, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -COOH, -NHCONR⁷R⁸, (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный гидрокси или (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)алкокси, необязательно замещенный оксо, 4-7-членный гетероциклик-CO-, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкилом, (C_1 - C_6)алкокси, галогеном или гидрокси, 5-6-членный гетероциклик, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный оксо или (C_1 - C_6)алкилом(C_1 - C_6)алкил-SO₂-, -NHSO₂-(C_1 - C_6)алкил;

R² представляет собой H, -CN или -CONR⁷R⁸;

R³ представляет собой водород, (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном и/или (C_1 - C_6)алкокси, циано(C_1 - C_6)алкил, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)алкил-SO₂-цикlopентилкарбонил или 6-членный гетероциклик(C_1 - C_6)алкил,

содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный оксо;

R⁴ представляет собой водород, (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный галогеном;

или R³ и R⁴ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4 - C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного (C_1 - C_6)алкилом, гидрокси, оксо, (C_1 - C_6)алкокси, галогеном или гидрокси(C_1 - C_6)алкилом;

R⁷ и R⁸ представляют собой независимо водород, (C_1 - C_6)алкил или (C_3 - C_8)циклоалкил;

или R⁷ и R⁸ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4 - C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного галогеном;

R¹² представляет собой водород;

R¹³ представляет собой водород или галоген;

R¹⁴ представляет собой (C_1 - C_6)алкил;

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В другом аспекте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. В другом аспекте предлагается соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В частности, для применения при лечении заболевания или состояния, для которого указан ингибитор бромодомена.

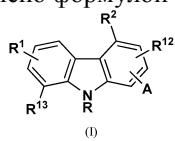
Краткое описание чертежей

Изобретение проиллюстрировано ссылкой на прилагаемые рисунки, описанные ниже.

На фиг. 1 показана противоопухолевая эффективность примера 185 против H187 мелкоклеточной карциномы легких человека.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте соединение представлено формулой



где

A представляет собой изоксазолил, оксазолил или триазолил, замещенный 0-2 R¹⁴;

R представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный галогеном, (C_1 - C_6)алкокси или фенилом, {[1R,2S,4S]-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}метил, (C_3 - C_8)циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, бензил, необязательно замещенный галогеном, (C_1 - C_6)алкилом, (C_1 - C_6)алкокси или циано, 5-6-членный гетероарил(C_1 - C_6)алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкилом, 6-членный гетероцикло(C_1 - C_6)алкил, содержащий атомы углерода и 1 гетероа-

том, представляющий собой O, фенил-CO-, фенил-SO₂-, (C₁-C₆)алкил-SO₂-, или R представляет собой



где

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного галогеном, (C₃-C₈)циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, фенила, необязательно замещенного CF₃, (C₁-C₆)алкокси или галогеном, 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, представляющий собой N, или 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и один гетероатом, представляющий собой O;

Z представляет собой водород;

R¹ представляет собой OH, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -COOH, -NHCONR⁷R⁸, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный гидрокси или (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенный оксо, 4-7-членный гетероциклик-CO-, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси, галогеном или гидрокси, 5-6-членный гетероциклик, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный оксо или (C₁-C₆)алкилом(C₁-C₆)алкил-SO₂-, -NHSO₂-(C₁-C₆)алкил;

R² представляет собой H, -CN или -CONR⁷R⁸;

R³ представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном и/или (C₁-C₆)алкокси, циано(C₁-C₆)алкил, гидрокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкил-SO₂- циклопентилкарбонил или 6-членный гетероциклик(C₁-C₆)алкил, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный оксо;

R⁴ представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном;

или R³ и R⁴ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C₄-C₈) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, оксо, (C₁-C₆)алкокси, галогеном или гидрокси(C₁-C₆)алкилом;

R⁷ и R⁸ представляют собой независимо водород, (C₁-C₆)алкил или (C₃-C₈)циклоалкил;

или R⁷ и R⁸ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C₄-C₈) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного галогеном;

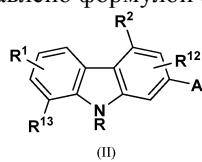
R¹² представляет собой водород;

R¹³ представляет собой водород или галоген;

R¹⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

Во втором аспекте соединение представлено формулой (II)



где

A представляет собой изоксазолил, оксазолил или триазолил, замещенный 0-2 R¹⁴;

R представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₆)алкокси или фенилом, {[1R,2S,4S)-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, бензил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси или циано, 5-6-членный гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом, 6-членный гетероцикло(C₁-C₆)алкил, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O, фенил-CO-, фенил-SO₂-, (C₁-C₆)алкил-SO₂- или

R представляет собой



где

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного галогеном, (C₃-C₈)циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, фенила, необязательно замещенного CF₃, (C₁-C₆)алкокси или галогеном, 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, представляющий собой N, и 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O;

Z представляет собой водород;

R¹ представляет собой OH, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -COOH, -NHCONR⁷R⁸, (C₁-C₆)алкил, необязательно

замещенный гидрокси или (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси, необязательно замещенный оксо, 4-7-членный гетероциклик- CO^- , содержащий атомы азота и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, галогеном или гидрокси, 5-6-членный гетероциклик, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный оксо или (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкил- SO_2^- или $-NHSO_2-(C_1-C_6)$ алкил;

R^2 представляет собой H, -CN или $-CONR^7R^8$;

R^3 представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном и/или (C_1-C_6) алкокси, циано(C_1-C_6)алкил, гидрокси(C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкил- SO_2^- , циклопентилкарбонил или 6-членный гетероциклик(C_1-C_6)алкил, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный оксо;

R^4 представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный галогеном;

или R^3 и R^4 могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4-C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкилом, гидрокси, оксо, (C_1-C_6) алкокси, галогеном или гидрокси(C_1-C_6)алкилом;

R^7 и R^8 представляют собой независимо водород, (C_1-C_6) алкил или (C_3-C_8) циклоалкил;

или R^7 и R^8 могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4-C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного галогеном;

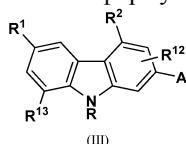
R^{12} представляет собой водород;

R^{13} представляет собой водород или галоген;

R^{14} представляет собой (C_1-C_6) алкил;

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В еще одном аспекте соединение представлено формулой



где

A представляет собой изоксазолил, оксазолил или триазолил, замещенный 0-2 R^{14} ;

R представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный галогеном, (C_1-C_6) алкокси или фенилом, $\{(1R,2S,4S)-2\text{-фтор-7-оксабицикло}[2.2.1]\text{гептан-2-ил}\}\text{-метил}$, (C_3-C_8) циклоалкил(C_1-C_6)алкил, бензил, необязательно замещенный галогеном, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси или циано, 5-6-членный гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкилом, 6-членный гетероцикло(C_1-C_6)алкил, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O, фенил- CO^- , фенил- SO_2^- , (C_1-C_6) алкил- SO_2^- ; или

R представляет собой



где

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, необязательно замещенного галогеном, (C_3-C_8) циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, фенила, необязательно замещенного CF_3 , (C_1-C_6) алкокси или галогеном, 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, представляющий собой N, или 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и один гетероатом, представляющий собой O;

Z представляет собой водород;

R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный гидрокси или (C_1-C_6) алкокси, или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклик- CO^- , содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, и необязательно замещенный (C_1-C_6)алкилом, (C_1-C_6) алкокси, галогеном или гидрокси;

R^2 представляет собой H, -CN, -COOH или $-CONR^7R^8$;

R^3 представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном и/или (C_1-C_6) алкокси, циано(C_1-C_6)алкил, гидрокси(C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6) алкокси, циклопентилкарбонил или 6-членный гетероциклик, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный оксо;

R^4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный галогеном;

или R^3 и R^4 могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4-C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкилом, гидрокси, оксо, (C_1-C_6) алкокси, галогеном или

гидрокси(C_1 - C_6)алкилом;

R^7 и R^8 представляют собой независимо водород, (C_1 - C_6)алкил или (C_3 - C_8)циклоалкил;

или R^7 и R^8 могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4 - C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного галогеном;

R^{12} представляет собой водород;

R^{13} представляет собой водород или галоген;

R^{14} представляет собой (C_1 - C_6)алкил;

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В еще одном аспекте соединение выбрано из следующих:

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9-этил-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-пропил-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-метилпропил)-9Н-карбазол;

9-(циклогексилметил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-фторэтил)-9Н-карбазол;

9-(2,2-дифторэтил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-метоксиэтил)-9Н-карбазол;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-фенилэтил)-9Н-карбазол;

9-[(2-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

9-[(4-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

9-[(3-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(3-метоксифенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-метоксифенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(3-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-метилфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(3-метилфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(4-метилфенил)метил]-9Н-карбазол;

9-(циклогексилметил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9-(метилсульфонил)-9Н-карбазол;

9-бензоил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9Н-карбазол;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(циклобутилметил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(1,3-тиазол-4-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(1,3-оксазол-2-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(1,3-тиазол-2-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-фторфенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(3-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,4-дифторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-цианофенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-метоксифенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,3-дифтфорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,5-дифтфорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2-цианофенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(3-цианофенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9-(фенилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензоил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-7-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-N,3-N-диметил-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3,3-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-этилпиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(2-метилазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(2-метилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(1,4-оксазепан-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2S)-2-метилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(3R)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R)-2-метилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(пирролидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-(азетидин-1-карбонил)-9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3,3-диметилпиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(2-метилпиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-метилпиперидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-7-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(4,4-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(2,6-дифторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3S)-3-фтор-1-пирролидинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(3-фторфенил)метил]-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-9-[(2-метоксифенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-9-[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил}-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-{1-[2-(трифторметил)фенил]этил}-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(цикlobутилметил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[1-(4-фторфенил)этил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(циклогексилметил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, рацемический;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 1;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 2;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(3-фторфенил)метил]-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,6-дифторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,4-дифторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,3-дифторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-цианофенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[1-(4-хлорфенил)этил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[1-(4-фторфенил)этил]-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(цикlobутилметил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(циклогексилметил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9-(пиридин-2-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N,N-диметил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N,N-диметил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(3-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил;

9-(4-фторбензил)-2-(3-метил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-фторбензил)-2-(5-метилизоксазол-4-ил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-N-пропил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

N-циклогексил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N-этил-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-N-(пропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-N-(2-метилпропил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4,6-бис(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(N-метилацетамидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N-метил-6-(N-метилацетамидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N-метил-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-(ацетил(2-фторэтил)амино)-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-амино-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-фторэтиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-[(цианометил)амино]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-[(2,2-дифторэтил)амино]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(диметиламино)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-ацетамидо-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-метансульфонамило-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

метил N-[9-бензил-5-карбамоил-7-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил]карбамат;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(оксан-4-амидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(морфолин-4-карбонил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(диметилкарбамоил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(метилкарбамоил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-цикlopентанамидо-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(2,5-дифторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(5,5-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлор-3-фторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлор-3-фторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлор-3-фторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(1,1-диокси-2-изотиазолидинил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(1,1-диокси-1,2-тиазинан-2-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

Энантиомер 1;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид,

Энантиомер 2;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;
 метил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;
 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил;
 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;
 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоновая кислота;
 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил;
 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;
 9-бензил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N~2~-метокси-N~2~-метил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид;
 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(3-фторбензоил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;
 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;
 метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;
 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоновая кислота;
 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксамид;
 7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-N~2~,N~2~-диметил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид;
 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-7-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;
 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;
 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(R)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;
 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(R)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;
 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-{4,4,4-трифтор-1-[2-(трифторметил)фенил]бутил}-9Н-карбазол-4-карбоксамид,
 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-{4,4,4-трифтор-1-[2-(трифторметил)фенил]бутил}-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторметил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторметил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[оксан-4-ил(2,4,6-трифторменил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[оксан-4-ил(2,4,6-трифторменил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,6-дифторменил)(оксан-4-ил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,6-дифторменил)(оксан-4-ил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[4,4,4-трифторметил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[4,4,4-трифторметил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(2-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(2-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(4-метоксифенил)(оксан-4-ил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(4-метоксифенил)(оксан-4-ил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(3-метоксифенил)(оксан-4-ил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(3-метоксифенил)(оксан-4-ил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,4-дифторменил)(оксан-4-ил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(2,4-дифторменил)(оксан-4-ил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-9-(1,1,1,7,7,7-гексафторгептан-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(1-фторциклогексил)(фенил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(1-фторциклогексил)(фенил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В; 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;

rel-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-{[(1R,2S,4S)-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-[(4,4-дифторциклогексил)(фенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

9-[(4,4-дифторциклогексил)(фенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-метоксипропан-2-ил)-9-[(S)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(S)-оксан-4-ил(фенил)метил]-7-(пропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[4,4,4-трифтор-1-фенилбутил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[4,4,4-трифтор-1-фенилбутил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;

2-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

2-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;

и/или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, которая содержит одно или более соединений формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых солей для лечения заболеваний или состояний, для которых показан ингибитор бромодомена.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой применение, где заболевание или состояние представляют собой рак.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой применение, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, трижды негативный рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, меланому, рак поджелудочной железы, множественную миелому, Т-острый лимфобластный лейкоз или острый миелобластный лейкоз (AML).

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ лечения заболеваний или состояний, для которых показан ингибитор бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где заболевание или состояние представляют собой рак.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, трижды негативный рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, меланому, рак поджелудочной железы, множественную миелому, Т-острый лимфобластный лейкоз или острый миелобластный лейкоз (AML).

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ ингибиования бромодомена, включающий контактирование бромодомена с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью.

III. Терапевтическое применение

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы бромодомена и имеют потенциальную полезность для лечения заболеваний и состояний, для которых ингибитор бромодомена показан.

В одном варианте осуществления предложен способ лечения заболевания или состояния, для которых показан ингибитор бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления предложен способ лечения хронического аутоиммунного и/или воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в этом, представляет собой млекопитающее, в частности человека.

Ингибиторы бромодомена, как полагают, являются полезными при лечении различных заболеваний или состояний, относящихся к системным или воспалению тканей, воспалительным реакциям на инфекцию или гипоксию, активации клеток и пролиферации, липидному обмену, фиброзу и в профилактике и лечении вирусных инфекций.

Ингибиторы бромодомена могут использоваться при лечении широкого спектра хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит, острые подагра, псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания дыхательных путей, пневмония, миокардит, перикардит, миозит, экзема, дерматит, алопеция, витилиго, буллезные кожные заболевания, нефрит, васкулит, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, депрессия, ретинит,uveит, склерит, гепатит, панкреатит, первичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, болезнь Адисона, гипофизит, тиреоидит, сахарный диабет I типа и острое отторжение трансплантированных органов.

Ингибиторы бромодомена могут использоваться в лечении широкого спектра острых воспалительных заболеваний, таких как острые подагра, гигантоклеточный артериит, нефрит, включая волчаночный нефрит, васкулит с поражением органов, такой как гломерулонефрит, васкулит, включая гигантоклеточный артериит, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, болезнь Бехчета, болезнь Кавасаки, синдром Такаясу и острое отторжение трансплантированных органов.

Ингибиторы бромодомена могут использоваться в профилактике или лечении заболеваний или состояний, которые включают воспалительные реакции на инфекции бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами, таких как сепсис, септический синдром, септический шок, эндотоксемия, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), синдром полиорганной дисфункции, синдром токсического шока, острое повреждение легких, ARDS (рееспираторный дистресс-синдром взрослых), острые почечные недостаточность, молниеносный гепатит, ожоги, острый панкреатит, послеоперационные синдромы, саркоидоз, реакции Герксгеймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия, SIRS, связанный с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий лишай, простой герпес и коронавирус.

Ингибиторы бромодомена могут использоваться при профилактике или лечении состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, таким как инфаркт миокарда, цереброваскулярная ишемия (инфаркт), острые коронарные синдромы, почечное реперфузионное повреждение, трансплантация органов, аортокоронарное шунтирование, операции в условиях искусственного кровообращения и эмболия легких, почек, печени, желудочно-кишечного тракта или перipherических артерий конечностей. Ингибиторы бромодомена могут использоваться при лечении расстройств липидного обмена, связанных с регуляцией APO-A1, таких как гиперхолестеринемия, атеросклероз и болезнь Альцгеймера.

Ингибиторы бромодомена могут использоваться при лечении фиброзных заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз, ренальный фиброз, послеоперационная структура, келоидное образование, склеродермия и фиброз миокарда. Ингибиторы бромодомена могут использоваться для профилактики и лечения вирусных инфекций, таких как вирус герпеса, вирус папилломы человека, аденонаруса, поксивирус и других ДНК-содержащих вирусов.

Ингибиторы бромодомена могут также использоваться при лечении рака, включая гематологический, эпителиальный, в том числе карциномы легких, молочной железы и толстой кишки, срединные карциномы, мезенхимальные, печеночные, почечные и неврологические опухоли.

В одном варианте осуществления заболевания или состояние, для которого рекомендован ингибитор бромодомена, выбрано из заболеваний, связанных с синдромом системной воспалительной реакции, таких как сепсис, ожоги, панкреатит, обширная травма, кровотечение и ишемия. В этом варианте осуществления ингибитор бромодомена может быть введен в точке постановки диагноза, чтобы уменьшить частоту возникновения SIRS, шока, синдрома полиорганной недостаточности, который включает возникновение острого повреждения легких, ARDS, острую почечную, печеночную, сердечную и желудочно-кишечную недостаточность и смертность. В другом варианте осуществления ингибитор бромодомена может быть введен до хирургических или других процедур, связанных с высоким риском сепсиса, кровотечения, обширного повреждения ткани, SIRS или MODS (синдром полиорганной недостаточности). В конкретном варианте осуществления заболевания или состояния, для которого показан ингибитор бромодомена, представляет собой сепсис, септический синдром, септический шок и эндотоксемию. В другом варианте осуществления ингибитор бромодомена показан для лечения острого или обострения хронического панкреатита. В другом варианте осуществления ингибитор бромодомена показан для лечения ожогов.

В одном варианте осуществления заболевания или состояния, для которого показан ингибитор бромодомена, выбрано из инфекций и реактиваций простого герпеса, герпеса губ, инфекций и реактиваций опоясывающего герпеса, ветряной оспы, опоясывающего лишая, вируса папилломы человека, неоплазии шейки матки, адено-вирусных инфекций, в том числе, острого респираторного заболевания и инфекций вируса оспы, таких как коровья оспа и натуральная оспа, и вируса африканской чумы свиней. Термин "заболевания или состояния, для которых показан ингибитор бромодомена" предназначен для включения любого из или всех из указанных выше болезненных состояний.

В одном варианте осуществления предлагается способ ингибирования бромодомена, который включает контактирование бромодомена с соединением формулы (1) или его фармацевтически приемлемой солью.

Хотя возможно, что для применения в терапии соединение формулы (I), а также его фармацевтически приемлемые соли могут быть введены в виде самого соединения, чаще в большинстве случаев оно представлено в виде фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в формах унифицированных доз, содержащих предварительно определенное количество активного ингредиента на единицу дозы. Предпочтительными являются единичные дозированные композиции, содержащие суточную дозу или суб-дозу, или ее соответствующую часть активного ингредиента. Вследствие этого такие единичные дозы могут быть введены более чем один раз в день. Предпочтительными являются единичные дозированные композиции, которые содержат суточную дозу или суб-дозу (для введения более одного раза в день), как здесь изложено выше, или ее соответствующую часть активного ингредиента. Виды рака, которые возможно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, раковые заболевания головного мозга, раковые заболевания кожи, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак молочной железы, раковые заболевания желудка, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, раковые заболевания крови, рак легких и раковые заболевания костей. Примеры таких типов рака включают нейробластому, карциному кишечного тракта, такие как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, семейный аденоматозный полипоз и наследственный неполипозный колоректальный рак, рак пищевода, рак губы, карцинома горлани, карцинома горланоглотки, карцинома языка, карцинома слюнных желез, карцинома желудка, аденокарцинома, медуллярный рак щитовидной железы, папиллярная карцинома щитовидной железы, рак почки, карцинома паренхимы почки, рак яичников, рак шейки матки, рак тела матки, рак эндометрия, рак хориона, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, карцинома яичек, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, меланома, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитома, менингиома, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, острая лимфатическая лейкемия (ALL), хроническая лимфатическая лейкемия (CLL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), Т-клеточный лейкоз взрослых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома желчного пузыря, бронхиальная карцинома, мелкоклеточная карцинома легких, немелкоклеточная карцинома легких, множественная миелома, базалиома, тератома, ретинобластома, меланома сосудистой оболочки, семинома, рабдомиосаркома, крациофарингиома, остеосаркома, хондросаркома, миосаркома, липосаркома, фиброзаркома, саркома Юинга и плазмоцитома. В дополнение к дефектам апоптоза, обнаруженным в опухолях, считается, что дефекты способности уничтожать аутореактивные клетки иммунной системы из-за резистентности клеток к апоптозу играют ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Аутоиммунные заболевания характеризуются тем, что клетки иммунной системы вырабатывают антитела против своих собственных органов и молекул или непосредственно атакуют ткани, что приводит к разрушению последних. Неспособность этих аутореактивных клеток к апоптозу приводит к прояв-

лению заболевания. Дефекты в регуляции апоптоза были определены при таких аутоиммунных заболеваниях, как системная красная волчанка или ревматоидный артрит.

Таким образом, согласно другому варианту осуществления изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания, обеспечивая пациенту, нуждающемуся в этом, соединение или композицию по настоящему изобретению. Примеры таких аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, коллагенозы, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шарпа, синдром CREST (кальциноз, синдром Рейно, пищеводная дискинезия, телеангиоэкзазия), дерматомиозит, васкулит (болезнь Вегенера) и синдром Шегрена, почечные заболевания, такие как синдром Гудпасчера, быстро прогрессирующий гломерулонефрит и мембранопролиферативный гломерулонефрит II типа, эндокринные заболевания, такие как диабет I типа, аутоиммунный хронический кандидоз на фоне аутоиммунной полиэндокринопатии (APECED), аутоиммунный паратиреоз, пернициозная анемия, недостаточность гонады, идиопатическая болезнь Адисона, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото и первичная микседема, кожные заболевания, такие как пузырчатка обыкновенная, буллезный пемфигоид, гестационный герпес, буллезный эпидермолиз и полиморфная эритема, заболевания печени, такие как первичный билиарный цирроз, аутоиммунный холангит, аутоиммунный гепатит 1 типа, аутоиммунный гепатит 2 типа, первичный склерозирующий холангит, нервные заболевания, такие как рассеянный склероз, тяжелая миастения, миастенический синдром Ламберта-Итона, приобретенная нейромиотомия, синдром Гийена-Барре (синдром Мюллера-Фишера), синдром мышечной скованности, мозжечковая дегенерация, атаксия, опсклонус, сенсорная нейропатия и ахалазия, заболевания крови, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпурра (заболевание Верльгофа), инфекционные заболевания с соответствующими аутоиммунными реакциями, такие как СПИД, малярия и болезнь Шагаса.

Соединения по настоящему изобретению являются полезными для лечения некоторых видов рака сами по себе или в комбинации, или при совместном введении с другими терапевтическими препаратами или при лучевой терапии. Таким образом, в одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются вводимыми совместно с лучевой терапией, или вторым терапевтическим средством с цитостатической или противоопухолевой активности. Подходящие соединения для цитостатической химиотерапии включают, но не ограничиваются ими: (i) антиметаболиты; (ii) ДНК-фрагментирующие агенты, (iii) ДНК-сшивающие агенты, (iv) интеркалирующие агенты, (v), ингибиторы синтеза белка, (vi) яды ДНК топоизомеразы I, такие как камптотецин или топотекан; (vii) яды ДНК топоизомеразы II, (viii) агенты, направленные на микротрубочки, (ix) ингибиторы киназы, (x) различные экспериментальные препараты, (xi) гормоны и (xii) антагонисты гормонов. Предполагается, что соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с любыми известными средствами, относящимися к вышеуказанным 12 классам, а также с любыми веществами в будущем, которые разрабатываются в настоящее время. В частности, предполагается, что соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с действующими стандартами лечения, а также любыми, которые развиваются в обозримом будущем. Конкретные дозы и схемы приема будут основываться на новых знаниях врачей и общих специалистов в данной области.

Комбинированная терапия предназначена для включения введения этих терапевтических средств последовательным образом, то есть, где каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также введения этих терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств, главным образом, одновременно. Практически одновременное введение может быть осуществлено, например, путем введения субъекту единичной лекарственной формы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического средства, или в нескольких единичных лекарственных формах для каждого из терапевтических средств. Последовательное или, по существу, одновременное введение каждого терапевтического средства может быть осуществлено любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь ими, пероральные способы, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое поглощение через слизистую оболочку тканей. Терапевтические средства могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации может быть введено путем внутривенной инъекции, в то время как другие терапевтические средства комбинации могут быть введены перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства могут быть введены перорально, или все терапевтические средства могут быть введены путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может охватывать введение терапевтических средств, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными терапиями (например, операция или лучевая терапия). Когда комбинированная терапия дополнительно содержит немедикаментозное лечение, то немедикаментозное лечение может проводиться в любое подходящее время так долго, чтобы достигался положительный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях положительный эффект все еще достигается, когда немедикаментозное лечение временно переносится от введения терапевтических средств, возможно, на несколько дней или даже неделю.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от

его сущности или существенных признаков. Это изобретение включает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, упомянутых здесь. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Следует также понимать, что каждый отдельный элемент из вариантов осуществления является своим собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого из вариантов осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

IV. Фармацевтические композиции и дозирование

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы I, в составе рецептуры вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями, и, необязательно, одним или более дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше. Как подробно описано ниже, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть специально приготовлены для введения в твердой или жидкой форме, включая те, которые предназначены для следующего: (1) перорального приема, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для букального и сублингвального приема и системной абсорбции, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; (2) парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции, как, например, стерильный раствор или суспензия, или препарат с замедленным высвобождением; (3) местного применения, например, в качестве крема, мази или пластиря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимого на кожу; (4) интравагинально или ректально, например, в качестве суппозиториев, крема или пены; (5) сублингвально; (6) через глаза; (7) трансдермально или (8) интраназально.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется здесь для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах медицинской точки зрения, пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерных с разумным соотношением польза/риск. Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" в данном контексте означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, технологическая добавка (например, смазка, тальк, магнезия, стеарат кальция или цинка, или стеариновая кислота), или материал для инкапсулирования растворителя,участвующее в переносе или транспортировке заявленного соединения от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не наносящим вред пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полизиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) agar; (14) буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH буферные растворы; (21) сложные полизифиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах. Смачиватели, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивы, покрывающие вещества, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбил-пальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металл хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Композиции по настоящему изобретению включают такие, которые пригодны для перорального, назального, местного (в том числе букального и сублингвального), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Композиции могут быть, в целях удобства, представлены в единичной лекарственной форме и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществом носителя для полу-

чения единичной дозированной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, которого лечат, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной лекарственной формы, как правило, будет тем количеством соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Как правило, исходя из ста процентов, это количество может изменяться от около 0,1 до около 99% активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70%, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30%.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит наполнитель, выбранный из группы, состоящей из циклодекстринов, целлюлозы, липосом, мицеллообразующих веществ, например желчных кислот и полимерных носителей, например сложных полизифиров и полиангидридов; и соединение по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутая композиция представляет перорально биодоступное соединение по настоящему изобретению.

Способы получения этих лекарственных форм или композиций включают стадию объединения соединения по настоящему изобретению с носителем и, необязательно, одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем, композиции получают путем однородного и тщательного перемешивания соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или обоими и затем, если необходимо, формованием продукта.

Лекарственные формы по изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть в виде капсул, саше, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и акации или трагаканта), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарбик) и/или в качестве жидкости для полоскания рта и тому подобное, каждый из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по настоящему изобретению также может быть введено в виде болюса, лекарственной кашки или пасты. В твердых лекарственных формах по изобретению для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы, пастилки и т.д.), активный ингредиент смешан с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или одним из следующих: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) дезинтегрирующие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) вещества, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные соединения аммония и поверхностно-активные вещества, такие как полоксамер и лаурилсульфат натрия; (7) увлажняющие средства, такие как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и неионные поверхностно-активные вещества; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазки, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота, и их смеси; (10) красители; и (11) вещества, контролирующие высвобождение, такие как кросповидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия гликолята крахмала или сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы натриевой соли трехмерной), поверхностно-активным или диспергирующим веществом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в соответствующем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть, необязательно, с риской или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в фармацевтическом производстве. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть разработаны для быстрого высвобождения, например, сублимационной сушкой. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде

или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать вещества, придающие непрозрачность, и могут представлять собой композицию, которая высвобождает только активный ингредиент(ы) или, преимущественно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, отложенным по времени образом. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в форме микрокапсул, если это необходимо, с одним или более из описанных выше наполнителей. Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сorbitана и их смеси.

Кроме инертных разбавителей оральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтилен сорбит и сложные эфиры сorbitана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций по настоящему изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть получены путем смешивания одного или более соединений по изобретению с одним или несколькими подходящими не вызывающими раздражение наполнителями или носителями, содержащими, например, масло какао, полизиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активное соединение.

Композиции по настоящему изобретению, пригодные для вагинального введения, также содержат пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или аэрозоли, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, для этого предназначены. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться. Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полизиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полiamидный порошок, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан. Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество в обеспечении контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению к телу. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения проникновения соединения через кожу. Скорость такого проникновения можно контролировать либо предусматривая мембранны, регулирующую скорость, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле. Офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное, также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более соединений по настоящему изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях непосредственно перед использованием, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буфера, бактериостаты, растворенные вещества, которые придают композиции изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие вещества. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полизиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно под-

держивать, например, путем использования покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и использованием поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение воздействия микроорганизмов на заявленные соединения может быть обеспечено путем включения различных антибактериальных и противогрибковых веществ, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобное. Также может быть желательным включение в композиции изотонических веществ, таких как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть осуществлено включением веществ, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для того, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить всасывание лекарственного средства из места подкожного или внутримышечного введения. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства тогда зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспенсирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированной матрицы рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полипропиленгликоль и полигидриды. Инъекционные депо-формы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Когда соединения по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтических препаратов человеку и животным, они могут быть предоставлены в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99% (более предпочтительно, от 10 до 30%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Независимо от выбранного пути введения, соединения по настоящему изобретению, которые могут применяться в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению изготавливают в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм общепринятыми способами, известными в данной области техники.

Эффективные уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичны для пациента.

Выбранный уровень дозирования будет зависеть от множества факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения по настоящему изобретению, или его сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость экскреции или метаболизма применяемого конкретного соединения, скорость и степень абсорбции, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в сочетании с конкретным применяемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущую медицинскую историю болезни пациента, подлежащего лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий среднюю квалификацию в данной области, может легко определить и прописать эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений по изобретению, применяемого в фармацевтической композиции, на уровнях, меньших, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желаемого эффекта.

В общем, подходящая суточная доза соединения по изобретению будет такой, что количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективно для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза будет, обычно, зависеть от факторов, описанных выше. Как правило, пероральные, внутривенные,

интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений по настоящему изобретению для пациента будут варьироваться от около 0,01 до около 50 мг на килограмм веса тела в день.

Если желательно, эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более суб-доз, вводимых по отдельности через соответствующие промежутки времени в течение дня, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. В некоторых аспектах изобретения прием лекарства представляет собой одно введение за день.

Если возможно соединение по настоящему изобретению вводить отдельно, является предпочтительным вводить соединение в виде фармацевтического состава (композиции).

Определения

Если специально не указано иное, ссылки, сделанные в единственном числе, могут также включать множественное число.

Если не указано иное, любой гетероатом с ненасыщенными валентностями, как предполагается, имеет достаточно атомов водорода, чтобы насытить валентности. Во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название охватывают все стерео и оптические изомеры и их рацематы, где такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы включены в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры по C=C двойным связям, C=N двойным связям, кольцевым системам и тому подобное могут также присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или Е- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерических форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все процессы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных соединений, образованных здесь, считаются частью настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов, они могут быть разделены с помощью обычных методов, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной), либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть преобразованы в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на индивидуальные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, свободная форма и их соли, могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых атомы водорода перенесены в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул, следовательно, перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в изобретение.

Если заместитель отмечен как "необязательно замещенный", заместители выбраны, например, из таких заместителей, как алкил, циклоалкил, арил, гетероцикло, галоген, гидрокси, алкокси, оксо, алканоил, арилокси, алканоилокси, амино, алкиламино, ариламино, арилалкиламино, дизамещенные амины, в которых 2 аминовых заместителя выбраны из алкила, арила или арилалкила; алканоиламино, ароиламино, аралканоиламино, замещенный алканоиламино, замещенный ариламино, замещенный аралканоилаамино, тиол, алкилтио, арилтио, арилалкилтио, алкилтионо, арилтионо, арилалкилтионо, алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, сульфонамило, например $-SO_2NH_2$, замещенный сульфонамило, нитро, циано, карбокси, карбамоил, например $-CONH_2$, замещенный карбамил, например CONH-алкил, $-CONH$ -арил, $-CONH$ -арилалкил, или случаи, когда присутствуют два заместителя на азоте, выбранные из алкила, арила или арилалкила; алкоксикарбонил, арил, замещенный арил, гуанидино, гетероциклил, например индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пирамидил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пiperазинил, гомопиперазинил и тому подобное, и замещенный гетероциклил, если иное не определено. Для ясности и в соответствии со стандартными правилами в данной области, символ $\ddot{\cup}$ используется в формулах и таблицах, чтобы показать связь, которая является точкой присоединения части молекулы или заместителя в центре/ядру структуры.

В дополнение, для ясности, когда заместитель имеет тире (-) не между двумя буквами или символами; это используется, чтобы указать точку присоединения для заместителя.

Например, $-CONH_2$ прикреплен через атом углерода. Кроме того, для ясности, когда нет заместителя, показанного на конце сплошной линии, это означает, что существует металльная группа (CH_3), присоединенная к связи.

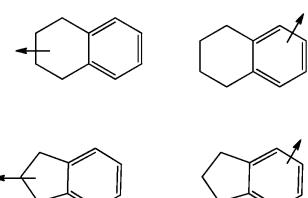
В данном контексте термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения и разветвленных, и неразветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих определенное число атомов углерода. Например, " C_1-C_6 алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Пример алкильных групп включает, но не ограничивается ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил).

Термин "алкенил" обозначает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий одну или несколько двойных связей и, как правило, от 2 до 20 атомов углерода в длину. Например, " C_2-C_8 алкенил" содержит от двух до восьми атомов углерода. Алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, например этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и тому подобное. Термин "алкинил" обозначает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий одну или несколько тройных связей и, как правило, от 2 до 20 атомов углерода в длину. Например, " C_2-C_8 алкенил" содержит от двух до восьми атомов углерода. Типичные алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, например, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и

тому подобное. Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -O-алкильной группе. "C₁₋₆алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигрупп. Пример алкоксигрупп включает, но не ограничивается ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогичным образом, "алкилтио" или "тиоалкокси" представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Термин "арил", или один, или в составе более крупного фрагмента, такой как "аралкил", "аралкокси" или арилоксиалкил", относится кmonoциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим в общем от пяти до 15 кольцевых членов, где, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит от трех до семи кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термин "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, инданил, 1-нафтил, 2-нафтил и тетрагидронафтил. Термин "аралкил" или "арилалкил" относится к алкильному остатку, присоединенному к арильному кольцу. Неограничивающие примеры включают бензил, фенетил и тому подобное. Конденсированные арилы могут быть присоединены к другой группе либо в подходящей позиции на циклоалкильном кольце, либо на ароматическом кольце.

Например:



Линии со стрелками, направленные из кольцевой системы, показывают, что связь может быть присоединена к любому из подходящих кольцевых атомов.

Термин "циклоалкил" относится к циклизованным алкильным группам. C₃₋₆циклоалкил предназначен для включения C₃, C₄, C₅ и C₆ циклоалкильных групп. Пример циклоалкильных групп включает, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкил". Термин "циклоалкенил" относится к циклизованным алкенильным группам. C₄₋₆ циклоалкенил предназначен для включения C₄, C₅ и C₆ циклоалкенильных групп. Пример циклоалкенильных групп включает, но не ограничивается ими, циклобутенил, цикlopентенил и циклогексенил.

Термин "циклоалкилалкил" относится к циклоалкилу или замещенному циклоалкилу, связанному с алкильной группой, присоединенной к карбазольному ядру соединения. "Гало" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и иод. "Галоалкил" предназначен для включения как разветвленных, так и неразветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами галогена. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафтторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифтторэтил, гептафтторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают "фторалкил", который предназначен для включения как разветвленных, так и неразветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими атомами фтора. "Галоалкокси" или "галоалкокси" представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Например, "C₁₋₆галоалкокси" предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галоалкоксигрупп. Примеры галоалкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифтторэтокси и пентафтторэтокси. Аналогичным образом, "галоалкилтио" или "тиогалоалкокси" представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафтторэтил-S-.

Термин "бензил" в данном контексте относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой.

Как используется в настоящем документе термин "гетероцикл", "гетероциклик" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое, или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полилициклическую группу, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)_r, где r имеет значения 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе посредством любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные здесь, могут быть

замещены на атоме углерода или на атоме азота, если полученное соединение стабильно. Азот в гетероцикле может быть необязательно кватернированным. Предпочтительно, чтобы, когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не являлись смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Когда используется термин "гетероцикл", он предназначен для включения гетероарила.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бентиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изотиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксингидролил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пирамидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольцевые и спирсоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

В контексте настоящего документа термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, содержащую два конденсированных кольца и состоящую из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое конденсировано с вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл). Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к ее боковой группе посредством любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена на атоме углерода или на атоме азота, если полученное соединение стабильно. Предпочтительно, чтобы, когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле было не более 1.

Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1H-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил. Как используется здесь, термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают, по меньшей мере, один гетероатомный кольцевой элемент, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азот и сера необязательно могут быть окислены (то есть, N—O и S(O)_p, где p имеет значения 0, 1 или 2).

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо возникает, когда один или более, предпочтительно, от одного до трех, атома (то есть, C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота, и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо.

Когда кольцо является мостиковым, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать на мостице.

Термин "гетероцикликалкил" относится к гетероциклилу или замещенному гетероциклилу, связанному с алкильной группой, присоединенной к карбазольному ядру соединения.

Термин "противоион" используется для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат, или положительно заряженных частиц, таких как натрий (Na^+), калий (K^+), аммоний (R_nNH_m^+ , где $n = 0-4$ и $m = 0-4$) и тому подобное.

Термин "электроноакцепторная группа" (EWG) относится к заместителю, который поляризует связь, притягивая электронную плотность по направлению к себе и от других связанных атомов. Примеры EWG включают, но не ограничиваются ими, CF_3 , CF_2CF_3 , CN , галоген, галоалкил, NO_2 , сульфон, сульфоксид, сложный эфир, сульфонамид, карбоксамид, алкокси, алкоксиифир, алкенил, алкинил, OH , $\text{C}(\text{O})\text{алкил}$, CO_2H , фенил, гетероарил, - $\text{O}-\text{фенил}$ и - $\text{O}-\text{гетероарил}$. Предпочтительные примеры EWG включают, но не ограничиваются ими, CF_3 , CF_2CF_3 , CN , галоген, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ и гетероарил. Более предпочтительные примеры EWG включают, но не ограничиваются ими, CF_3 и CN .

Как используется здесь, термин "аминовая защитная группа" означает любую группу, известную в области органического синтеза для защиты аминогрупп, которая является стабильной по отношению к сложноэфирному восстановителю, двузамещенному гидразину, $\text{R}_4\text{-M}$ и $\text{R}_7\text{-M}$, нуклеофилу, гидразиновому восстановителю, активатору, сильному основанию, пространственно затрудненному аминовому основанию и агенту циклизации. Такие защитные группы аминов, соответствующие этим критериям, включают те, которые перечислены в Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) и The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), раскрытие которых включено в данное описание посредством ссылки. Примеры аминовых защитных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие: (1) ацилы, такие как формил, трифтормоноацетил, фталил и р-толуолсульфонил; (2) ароматические карbamаты, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(р-бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-фторенилметилоксикарбонил (Fmoc); (3) алифатические карbamаты, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, димизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкильные карbamаты, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкилы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилан, такой как триметилсилан; (7) тиолсодержащие соединения, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил; и (8) алкилы, такие как трифенилметил, метил, бензил, и замещенные алкилы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил; и триалкилсилан, такой как триметилсилан. Как указано в данном документе термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен неводородной группой, при условии, что нормальные валентности сохраняются и что замещение приводит к стабильному соединению. Кольцевые двойные связи, как используется в настоящем документе, являются двойными связями, которые образуются между двумя соседними атомами в кольце (например, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ или $\text{N}=\text{N}$).

В тех случаях, когда в соединении по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (например, мСРВА и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что показанные и заявленные атомы азота охватываются как указанный азот, так и его производное N-оксид ($\text{N} \rightarrow \text{O}$).

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любой структурной составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если указанная группа является замещенной 0-3 R, указанная группа может быть необязательно замещена вплоть до трех групп R, и в каждом случае R выбран независимо от определения группы R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Когда связь с заместителем показана пересекающей связью, соединяющей два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, через который указанный заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах погрешности медицинской оценки, пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риска.

Как используется здесь, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения его солей кислот или оснований. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли

минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие известные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтионовая, и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, общепринятыми химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено в данное описание посредством ссылки.

Кроме того, соединения формулы I могут иметь формы пролекарства. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного вещества (например, соединения формулы I) является пролекарством в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники.

Примеры таких пролекарственных производных:

- a) Bundgaard H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- 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); and
- f) Rautio J. (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

Соединения, содержащие карбоксильную группу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованными в организме с образованием соединений формулы I в чистом виде. Такие пролекарства предпочтительно вводить перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит преимущественно под действием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может применяться, когда сложный эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают C₁₋₆алкил, C₁₋₆ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканоилокси-C₁₋₆алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкил (например, метоксикарбонил-оксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил), и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в областях пенициллина и цефалоспорина. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных в данной области техники.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описаны, например, в King F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают ¹³C и ¹⁴C. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению в общем случае могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в данном документе, с помощью соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, или органического, или неорганического. Это физическая ассоциация включает образование водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристал-

лического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. Термин "сольват" охватывает как фазу раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области. Как используется в настоящем документе, термин "пациент" относится к организмам, которые будут подвергнуты лечению способами по настоящему изобретению. Такие организмы, предпочтительно, включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих (например, мышей, обезьян, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек и т.п.), и, наиболее предпочтительно, относятся к человеку.

Как используется в настоящем документе, термин "эффективное количество" означает такое количество лекарственного средства или фармацевтического вещества, то есть, соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, которое подыскивается, например, исследователем или клиницистом. Кроме того, термин "терапевтически эффективное количество" означает любое количество, которое, по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал такое количество, приводит к улучшенному лечению, исцелению, профилактике или облегчению заболевания, расстройства или побочного эффекта, или снижению скорости развития болезни или расстройства. Эффективное количество может быть введено в один или несколько приемов, применений или дозировках и не предназначено быть ограниченным конкретной композицией или путем введения. Этот термин также включает в свой объем количества, эффективные для повышения нормальной физиологической функции. Как используется в настоящем документе, термин "лечение" включает любое воздействие, например, облегчение, снижение, регулирование, улучшение или устранение, которое приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и тому подобное, или ослаблению их симптомов.

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, которая делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического использования *in vivo* или *ex vivo*.

Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия), щелочно-земельных металлов (например, магния), гидроксиды, аммиак, и соединения формулы NW_4^+ , в которых W обозначает C_{1-4} алкил, и тому подобное.

Для терапевтического применения соли соединений по настоящему изобретению рассматриваются как фармацевтически приемлемые. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, совместно с методиками синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, что понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны ниже. Все используемые здесь материалы тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводили в растворителях, соответствующих применяемым реагентам и веществам, и подходящих для осуществления преобразований. Кроме того, в изложении способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предложенные реакционные условия, в том числе выбор растворителя, реакционная атмосфера, температура реакции, продолжительность эксперимента и последовательность операций, выбираются так, чтобы быть в стандартных условиях для данной реакции, которые должны быть легко определены специалистом в данной области. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с реагентами и предлагаемыми реакциями. Такие ограничения к заместителям, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и тогда необходимо использовать альтернативные методики. Это иногда потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему способа перед другим, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Кроме того, следует признать, что еще одним важным фактором в планировании любого способа синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного практика, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition*, Wiley and Sons, 1999).

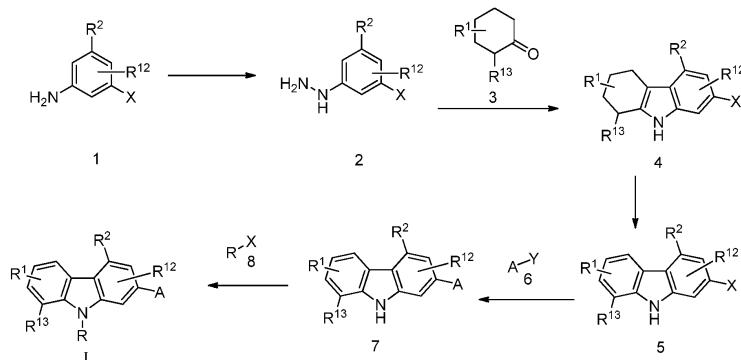
Соединения формулы (I) могут быть получены путем ссылки на способы, проиллюстрированные на следующих схемах. Как здесь показано, конечный продукт представляет собой соединение, имеющее такую же структурную формулу, как формула (I). Следует понимать, что любое соединение формулы (I)

может быть получено по схемам путем соответствующего выбора реагентов с соответствующим заместителем. Растворители, температуры, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом с обычной квалификацией в данной области. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть легко получены специалистом с обычной квалификацией в данной области. Составляющие соединений являются такими, как определено здесь или в других частях данного описания.

Синтез карбазолового ядра соединений формулы (I) может быть осуществлен с использованием различных способов, известных специалистам в данной области, и был недавно рассмотрен в литературе: Tetrahedron 2012, 6099-6121; Chemical Reviews 2002, 102, 4303-4427. Несколько примеров альтернативного синтеза карбазолов формулы (I) кратко изложены на схемах 1-3 ниже.

На схеме 1 показан синтез соединения формулы (I) с помощью реакции индолизации Фишера с образованием карбазольного ядра.

Схема 1

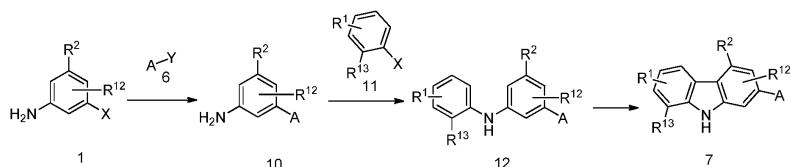


Как показано на схеме 1, общий способ получения соединений по изобретению включает начальную стадию с замещенным анилином 1. Заместители R и A определены ранее в тексте или являются функциональной группой, которая может быть преобразована до целевого конечного заместителя. Заместитель X представляет собой замещаемую группу, такую как галоген или OH, которые могут быть легко преобразованы в уходящую группу, такую как трифлат. Y представляет собой бороновую кислоту, бороновый сложный эфир или стяннан. Анилин превращают в соответствующий гидразин, как правило, с использованием водного нитрата натрия и концентрированной HCl. Продукт гидразин-гидрохлорид затем конденсируют с замещенным циклогексаноном 3 с использованием различных условий индолизации Фишера, известных в литературе. Например, использование уксусной кислоты с обратным ходильником преобразует продукт индола Фишера в тетрагидрокарбазол 4, который в случае образуется в виде смеси региоизомеров. Региоизомеры могут быть разделены или перенесены в виде смеси в последующие реакции и разделены, как один из следующих промежуточных продуктов. Тетрагидрокарбазол 4 затем может быть преобразован в карбазол 5 с использованием различных способов, известных в литературе, например, с использованием окисляющего реагента, такого как DDQ. Реакцией Сузуки или Стилла между карбазолом 5 (где X = галоген) и ароматическим гетероциклом A (где Y = бороновая кислота, сложный эфир или стяннан), используя подходящий Pd катализатор, такой как PdCl₂(dppf), затем получают карбазол 7. Реагенты Сузуки или Стилла могут быть заменены таким образом, что карбазол 5 может быть металлоорганической частью (где X = бороновая кислота, бороновый сложный эфир или стяннан), и ароматический гетероцикл A (где Y = галогенид) является галогенсодержащей частью.

На конечной стадии продукты по изобретению получали реакцией замещения между карбазолом 7 и алкилирующим (или ацилирующим) реагентом 8, где X представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, или мезилат, или трифлат (или хлорангидрид кислоты или сульфонилхлорид), в присутствии основания, такого как карбонат калия, и катализатора, такого как 18-краун-6. В качестве альтернативы, азот карбазола может быть замещен в условиях реакции Мицунобу с использованием трифенилfosfina и дизопропилазодикарбоксилата (DIAD) с использованием алкилирующего агента 8 (где X представляет собой OH).

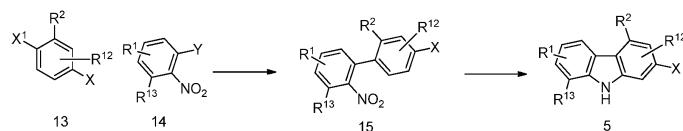
Альтернативный синтез карбазола 7 показан на схеме 2. Как показано на схеме 2, реакцией Сузуки между исходным замещенным анилином 1 (где X = галоген) и ароматическим гетероциклом A (где Y = бороновая кислота или сложный эфир) с использованием подходящего Pd катализатора, такого как PdCl₂(dppf), получали замещенный анилин 10. Реагенты Сузуки могут быть заменены таким образом, что анилин 1 может быть партнером бороновой кислоты (где X = бороновая кислота или бороновый сложный эфир), и ароматический гетероцикл A (где Y = галогенид) является галогенсодержащим участником реакции. Полученный анилин 10 затем может подвергаться реакции N-арилирования Бухвальда с соответствующим образом замещенным фенилом 11 (где X = галоген) с получением дифениланилина 12. Анилин 12 затем может подвернуться Pd катализируемой циклизации с получением карбазола 7 при различных условиях, таких как нагревание с пивалевой кислотой на воздухе в присутствии Pd(AC)₂. Карбазол 7 затем может быть использован в дальнейшем, как рассмотрено на схеме 1.

Схема 2



Другим альтернативным синтезом карбазольного ядра является применение реакции Кэдогана, как показано на схеме 3. Реакцией Сузуки между нитробензолом 14 (где Y = бороновая кислота или сложный эфир) и замещенным фенилгалогенидом 13, где X и X¹ представляют собой различные галогениды, где X¹ является более реакционноспособным (то есть, X¹ = йодид), получают бифенил 15. Промежуточное соединение нитробифенил 15 подвергается восстановительной циклизации (реакция Кэдогана) в присутствии Ph₃P с получением карбазола 5. Промежуточный карбазол 5 затем может быть далее преобразован, как показано на схеме 1.

Схема 3



Примеры

Изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что примеры приведены только в качестве иллюстрации. Из вышеизложенного и примеров специалист в данной области может установить существенные характеристики настоящего изобретения и, не отступая от сущности и объема изобретения, может сделать различные изменения и модификации, чтобы адаптировать изобретение к различным применениям и условиям. Таким образом, изобретение не ограничено иллюстративными Примерами, изложенными ниже, а определяется прилагаемой формулой изобретения.

Сокращения

- ACN - ацетонитрил
- AcOH - уксусная кислота
- AlMe₃ - триметил алюминий
- aq - водный
- Bn - бензил
- Boc - трет-бутилоксикарбонил
- Boc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат
- CBz - бензилоксикарбонил
- DCC - 1,3-дициклогексилкарбодиимид
- DCM - дихлорметан
- DDQ - 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
- DIAD - дизопропилазодикарбоксилат
- DIEA - дизопропилэтиламин
- DMAP - 4-диметиламинопиридин
- DME - диметоксистан
- DMF - диметилформамид
- DMSO - диметилсульфоксид
- Pd(dppf)₂Cl₂ - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпallадий (II)
- EDC - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид
- Et₂AlCl - диэтилалюминийхлорид
- Et₃N - триэтиламин
- Et₂O - диэтиловый эфир
- EtOH - этанол
- EtOAc - этилацетат
- equiv. - эквивалент(ы)
- g - грамм(ы)
- h или hr - час(ы)
- HOBt - гидроксибензотриазол
- ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
- iPrOH - изопропиловый спирт
- KOtBu - трет-бутилкислый калий
- ЖХ/МС - жидкостная хроматография-масс-спектроскопия
- LDA - литий дизопропиламид
- LiHMDS - бис(триметилсилил)амид лития
- Me - метил

MeI - метилиодид

MeOH - метанол

мин - минута(ы)

мл - миллилитр(ы)

ммоль - миллимоль

MTBE - метил трет-бутиловый эфир

NaHMDS - бис(триметилсил)амид натрия

n-BuLi - н-бутиллитий

NH₄OAC - ацетат аммония

NMP - N-метилпирролидинон

Pd(OAc)₂ - ацетат палладия

RT или Rt - время удерживания

sat - насыщенным

SFC - сверхкритическая флюидная хроматография

t-Bu - третичный бутил

t-BuLi - трет-бутиллитий

tBuOH - третичный бутиловый спирт

tBuOMe - трет-бутилметиловый эфир

TBTU - O-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилмочевина тетрафторборат

TCTU - O-(1Н-6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилмочевина тетрафторборат

TEA - триэтиламин

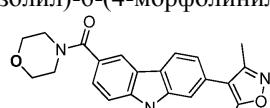
TFA - трифтормукусная кислота

Tf₂O - трифторметилсульфоновый ангидрид

THF - тетрагидрофуран

18-краун-6 - [C₂H₄O]₆ IUPAC наименование - 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан

Пример 1. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол



Стадия 1: Этил 7-бром-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилат и этил 5-бром-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилат

К (3-бромфенил)гидразин гидрохлориду (940 мг, 4.21 ммоль) в AcOH (12 мл) добавляли этил 4-оксоциклогексанкарбоксилат (823 мг, 4.84 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться с обратным холодильником в течение 3 ч. ЖХ/МС показала продукт, который представлял собой смесь региоизомеров 1/1. Реакционную смесь быстро охлаждали водой, экстрагировали этилацетатом, высушивали и концентрировали.

Выделяли 1300 мг (99%) смеси 1/1 этил 7-бром-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилата и этил 5-бром-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилата.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

температура: 50°C;

градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин.

Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.05, 1.07 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 322.08 (M+H).

Стадия 2: Этил 7-бром-9Н-карбазол-3-карбоксилат и этил 5-бром-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

К 1/1 смеси этил 7-бром-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилата и этил 5-бром-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилата (1300 мг, 4.03 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли DDQ (2430 мг, 10.49 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться с обратным холодильником. Через 2 ч ЖХ/МС показала расход исходного материала.

Твердые вещества отфильтровывали и концентрировали досуха. Выделяли 1200 мг (94%) смеси 1/1 этил 7-бром-9Н-карбазол-3-карбоксилата и этил 5-бром-9Н-карбазол-3-карбоксилата.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

температура: 50°C;

градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин.

Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.06, 1.07 мин;

ЖХ/МС: (ES) m/e 318.08 (M+H).

Стадия 3: 7-Бром-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота и 5-бром-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.

К смеси 1/1 этил 7-бром-9Н-карбазол-3-карбоксилата и этил 5-бром-9Н-карбазол-3-карбоксилата (1.00 г, 3.14 ммоль) в THF (5 мл) и EtOH (1 мл) добавляли гидроксид натрия (1.572 мл, 15.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали, добавляли 1н. HCl и осадок отфильтровывали.

Выделяли 830 мг (91%) смеси 1/1 7-бром-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты и 5-бром-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;
подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;
температура: 50°C;
градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин.

Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.84, 0.88 мин;

ЖХ/МС: (ES) m/e 290.08 (M+H).

Стадия 4: (7-Бром-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанон и (5-бром-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанон.

К смеси 1/1 7-бром-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты и 5-бром-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты (251 мг, 0.865 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HCTU (344 мг, 2.60 ммоль), DMAP (317 мг, 2.60 ммоль) и морфолин (452 мг, 5.19 ммоль). ЖХ/МС показала весь продукт через 1 ч. Добавляли 10% LiCl в воде и собирали осадок. Осадок промывали водой и высушивали на воздухе с получением 260 мг (84%) смеси 1/1 (7-бром-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона и (5-бром-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;
подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;
температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин.

Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.85, 0.87 мин;

ЖХ/МС: (ES) m/e 359.08 (M+H).

Стадия 5: (7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанон.

К смеси 1/1 (7-бром-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона и (5-бром-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона (260 мг, 0.724 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (242 мг, 1.086 ммоль) добавляли DMF (3.5 мл). Реакцию дегазировали и добавляли PdCl₂(dpdpf)-CH₂Cl₂ аддукт (29.6 мг, 0.036 ммоль) и водную фосфорную кислоту, соль калия (0.724 мл, 2.171 ммоль). Реакцию дегазировали и нагревали при 80°C. ЖХ/МС показала весь продукт через 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и осадок собирали. Выделяли 140 мг (50%) смеси 1/1 (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона и (5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона. Сырое вещество очищали с помощью preparative ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

Выход (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанон составил 4.6 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 99%.

Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония;

температура: 50°C;

градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В;

скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В;

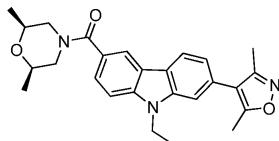
скорость потока: 1.11 мл/мин.

Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

ВЭЖХ RT: 1.256 мин;

ЖХ/МС: (ES) m/e 376.17 (M+H).

Пример 2. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9-этил-9Н-карбазол



Стадия 1: (7-Бром-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанон и (5-бром-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанон.

К смеси 1/1 7-бром-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты и 5-бром-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты (571 мг, 1.968 ммоль) (получена из примера 1, стадия 3) в DMF (5 мл) добавляли НСТУ (2348 мг, 5.90 ммоль), DMAP (721 мг, 5.90 ммоль) и цис-2,6-диметилморфолин (1360 мг, 11.81 ммоль). ЖХ/МС показала весь продукт через 1 ч. Добавляли 10% LiCl в воде, и осадок собирали. Осадок промывали водой и высушивали на воздухе с получением 760 мг (99%) смеси 1/1 (7-бром-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона и (5-бром-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин.

Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.00 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 387.08 (M+H).

Стадия 2. (7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанон и (5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанон.

К смеси 1/1 (7-бром-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона и (5-бром-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона (760 мг, 1.962 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (657 мг, 2.94 ммоль) добавляли DMF (6.0 мл). Реакцию дегазировали и затем добавляли PdCl₂(dpfpf)-CH₂Cl₂ аддукт (80 мг, 0.098 ммоль) и водную фосфорную кислоту, соль калия (1.962 мл, 5.89 ммоль). Реакцию снова дегазировали и нагревали при 80°C. ЖХ/МС показала полное превращение в продукт через 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и осадок собирали. Выделяли 800 мг (99%) смеси 1/1 (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона и (5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин.

Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.96, 0.977 мин;

ЖХ/МС: (ES) m/e 404.08 (M+H).

Стадия 3: (7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-этил-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанон.

К 70 мг смеси 1/1 (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона (35 мг, 0.087 ммоль) и (5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона (35 мг, 0.087 ммоль) в ацетоне (1.0 мл) добавляли карбонат калия (48.0 мг, 0.347 ммоль), 18-краун-6 (2.293 мг, 8.67 мкмоль) и иодоэтан (135 мг, 0.867 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до 80°C в течение 2 ч.

Реакцию концентрировали досуха, разбавляли DMF, фильтровали и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях:

Колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм;

предколонка: Waters Xbridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония;

градиент: 20-60% В на протяжении 25 мин, затем 10-минутное удерживание при 60% В;

скорость потока: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-этил-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона составил 7.3 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 100%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.896 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 432.23 (M+H). Соединения в табл. 1 получали способом, аналогичным описанному в примере 2.

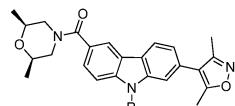


Таблица 1

Пример #	R	ВЭЖХ RT (мин)	M+H	Методика ВЭЖХ
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 -циклогексил	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 -фенил	2.1	494.2	B
10	-CH ₂ CH ₂ -фенил	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

Условия ВЭЖХ для всех образцов:

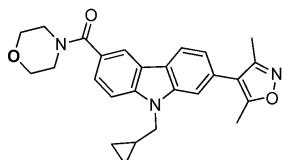
методика А:

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония;
подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония;
температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание
при 100% В;
скорость потока: 1.11 мл/мин.

методика В:

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;
подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;
температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание
при 100% В;
скорость потока: 1.11 мл/мин.

Пример 22. 9-(Циклопропилметил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол



К 60 мг смеси 1/1 (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона (30 мг, 0.080 ммоль) и (5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона (30.0 мг, 0.080 ммоль) в ацетоне (1.5 мл) добавляли карбонат калия (44.2 мг, 0.320 ммоль), 18С6 (2.112 мг, 7.99 мкмоль) и (бромметил)циклогексан (108 мг, 0.799 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали, разбавляли DMF и очищали с помощью препара-

тивной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge Shield RP18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 25 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

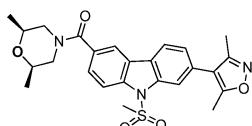
Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-55% В на протяжении 25 мин, затем 15-минутное удерживание при 55% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

Выход (9-(циклогексилметил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона составил 18.2 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 100%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.785 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 430.21 (M+H).

Пример 23. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9-(метилсульфонил)-9Н-карбазол



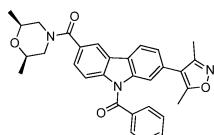
К 100 мг смеси 1/1 (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона (50 мг, 0.124 ммоль) и (5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(морфолино)метанона (50.0 мг, 0.124 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли 60% гидрид натрия (19.83 мг, 0.496 ммоль), метансульфонилхлорида (0.034 мл, 0.434 ммоль), 18С6 (3.28 мг, 0.012 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре. ЖХ/МС показала частичное завершение через 1/2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge Shield RP18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; градиент: 15-55% В на протяжении 25 минут, затем 10-минутное удерживание при 55% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

Выход (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметил-морфолино)метанон составил 4.6 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 98%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.517 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 482.17 (M+H).

Пример 24. 9-Бензоил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9Н-карбазол



К 80 мг смеси 1/1 (7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона (40 мг, 0.099 ммоль) и (5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона (40.0 мг, 0.099 ммоль) в THF (1.0 мл) добавляли 60% гидрид натрия (15.86 мг, 0.397 ммоль) и бензоилхлорид (49 мг, 0.397 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре. ЖХ/МС показала частичное превращение через 1/2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В на протяжении 25 мин, затем 10-минутное удерживание при 65% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

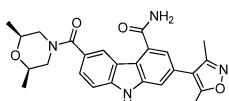
Выход (9-бензоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(цис-2,6-диметилморфолино)метанона составил 6.7 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 98%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 2.012 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 508.22 (M+H).

Пример 25. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 3-Бром-5-гидразинилбензойной кислоты дигидрохлорид.

Раствор нитрита натрия (1.757 г, 25.5 ммоль) в H₂O (8 мл) добавляли по каплям к охлажденной (-14°C, баня лед/соль), кремового цвета суспензии 3-амино-5-бромбензойной кислоты (5.24 г, 24.26 ммоль) в концентрированной HCl (24 мл), таким образом, чтобы температура не превышала 0°C (на протяжении 12 мин). Светло-коричневый раствор перемешивали при 0°C в течение 6 мин и затем добавляли порциями к охлажденному (-20°C, изопропанол/сухой лед) и быстро перемешанному раствору хлорида олова (II) (13.80 г, 72.8 ммоль) в концентрированной HCl (8 мл), таким образом, чтобы температура оставалась между -20 и -5°C (на протяжении 30 мин). В промежутках между добавлениями колбу, содержащую промежуточное соединение диазония, держали на бане лед/соль. После завершения добавления реакцию перемешивали в течение 45 мин при -10°C. Полученную в результате кремовую суспензию нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и простым эфиrom и высушивали с получением 6.3 г (85%) 3-бром-5-гидразинилбензойной кислоты дигидрохлорида.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 0.50 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 231.08 (M+H).

Стадия 2: 7-Бром-3-(этоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-5-карбоновая кислота.

К 3-бром-5-гидразинилбензойной кислоты гидрохлориду (2.71 г, 10.13 ммоль) в AcOH (12 мл) добавляли этил 4-оксоциклогексанкарбоксилат (1.983 г, 11.65 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. ЖХ/МС показала продукт, который представлял собой смесь региоизомеров. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Продукт очищали с помощью ISCO, элюируя 0-5% MeOH/DCM. Изомеры продукта разделяли и выделяли 1.90 г (51%) 7-бром-3-(этоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-5-карбоновой кислоты.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 0.87 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 366.08 (M+H).

Стадия 3: Этил 7-бром-5-карбамоил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилат.

К 7-бром-3-(этоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-5-карбоновой кислоте (1900 мг, 5.19

ммоль) в THF (20 мл) и DCM (4.00 мл) добавляли EDC (3978 мг, 20.75 ммоль) и НОВТ (3178 мг, 20.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1/4 ч и затем добавляли гидроксид аммония (1.212 мл, 31.1 ммоль). Смесь превратилась в густую желтую суспензию, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали до минимального объема и добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, высушивали и концентрировали с получением 1.9 г (99%) этил 7-бром-5-карбамоил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилата.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 0.78 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 365.08 (M+H).

Стадия 4: Этил 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

В 500 мл круглодонную колбу добавляли THF (100 мл), DDQ (11.21 г, 48.4 ммоль) и этил 7-бром-5-карбамоил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилат (6.80 г, 18.62 ммоль).

Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. Реакцию концентрировали досуха и затем разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Белое твердое вещество осаждалось при перемешивании, и его отфильтровывали, промывали водой и затем диэтиловым эфиром с получением этил 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (5.8 г, 85%).

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 0.80 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 361.08 (M+H).

Стадия 5: 7-Бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.

К этил 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоксилату (2.00 г, 5.54 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (2 мл) добавляли гидроксид натрия (2.77 мл, 27.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли 1н. HCl и осадок собирали с получением 1.9 г (95%) 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 0.66 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 333.08 (M+H).

Стадия 6: 2-Бром-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (2.0 г, 6.00 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли HСТУ (7.16 г, 18.01 ммоль), DMAP (2.200 г, 18.01 ммоль) и цис-2,6-диметилморфолин (4.15 г, 36.0 ммоль). ЖХ/МС показала весь продукт через 1/2 ч.

Добавляли 10% LiCl в воде, и смесь экстрагировали EtOAc. Выделяли 2.0 г сырого 2-бром-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.73 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 430.08 (M+H).

Стадия 7: 2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 2-бром-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (2.0 г, 4.65 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазолу (1.555 г, 6.97 ммоль) добавляли DMF (30 мл). Реакцию дегазировали и затем добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0.190 г, 0.232 ммоль) и водную фосфорную кислоту, соль калия (4.65 мл, 13.94 ммоль). Реакцию дегазировали и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 10% LiCl в воде и собирали образовавшийся осадок. Выделяли 2.0 г сырого 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида.

Около 30 мг сырого вещества очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В на протяжении 25 мин, затем 5-

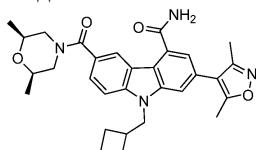
минутное удерживание при 50% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

Выход 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 8.4 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 97%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO 1:1 метанол:хлороформ. ЖХ/МС: (ES) m/e 447.20 (M+H).

Пример 26. 9-(Циклобутилметил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (120 мг, 0.269 ммоль) добавляли ацетон (1.5 мл), карбонат калия (149 мг, 1.075 ммоль), 18-краун-6 (7.10 мг, 0.027 ммоль) и (бромметил)циклобутан (401 мг, 2.69 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до 80°C в течение 16 ч.

Реакционную смесь фильтровали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-(циклогексилметил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 3.8 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 95%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO 1:1 метанол:хлороформ.

ВЭЖХ RT: 1.797 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 515.27 (M+H).

Соединения в табл. 2 получали способом, аналогичным описанному в примере 26.

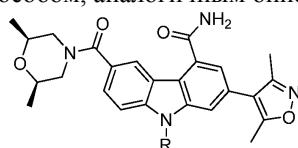
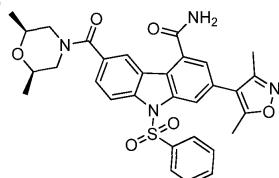


Таблица 2

Пример #	R	ВЭЖХ RT (мин)	M+H	Методика ВЭЖХ
27		1.4	544.1	A
28		1.5	558.1	B
		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

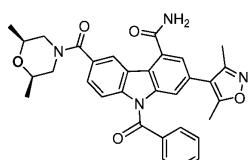
41		1.7	573.2	A
42		1.7	573.2	A
43		1.6	562.2	A
44		1.6	562.2	A

Пример 45. 2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-(циклический-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(циклический-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (100 мг, 0.224 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли гидрид натрия (35.8 мг, 0.896 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (138 мг, 0.784 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1/2 ч. Реакцию быстро охлаждали водой, фильтровали и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(циклический-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 1.6 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 91%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.79 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 587.189 (M+H).

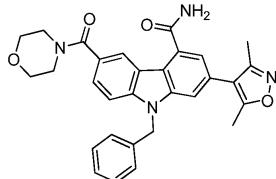
Пример 46. 9-Бензоил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(циклический-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(циклический-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбо-

ксамиду (150 мг, 0.336 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли гидрид натрия (53.7 мг, 1.344 ммоль) и бензоилхлорид (165 мг, 1.176 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1/2 ч. Реакцию быстро охлаждали водой, фильтровали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-бензоил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цикло-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 1.1 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 94%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Условия для пробы 2: колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.635 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 551.23 (M+H).

Пример 47. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Этил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

К этил 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоксилату (1.5 г, 4.15 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазолу (1.390 г, 6.23 ммоль) добавляли DMF (15 мл). Реакцию дегазировали, и затем добавляли PdCl₂(dpfpf)-CH₂Cl₂ аддукт (0.170 г, 0.208 ммоль) и водную фосфорную кислоту, соль калия (4.15 мл, 12.46 ммоль). Реакцию дегазировали и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 10% LiCl в воде и выделяли выпавший в осадок 1.57 г (99%) этил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

Колонка: Waters Acuity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.82 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 378.08 (M+H).

Стадия 2: Этил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

К этил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (566 мг, 1.500 ммоль) добавляли ацетон (1.0 мл), карбонат калия (829 мг, 6.00 ммоль), 18-краун-6 (39.6 мг, 0.150 ммоль) и (бромметил)бензол (385 мг, 2.250 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали досуха с получением этил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоксилата.

Колонка: Waters Acuity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.01 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 468.08 (M+H).

Стадия 3: 9-Бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.

К этил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (600 мг, 1.283 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (2 мл) добавляли 10 н. гидроксид натрия (0.642 мл, 6.42 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, и добавляли 1н. HCl с получением 500 мг (88% за 2 стадии) 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты.

Колонка: Waters Acuity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 минут. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.89 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 440.08 (M+H).

Стадия 4: 9-Бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (30 мг, 0.068 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли НСТУ (81 мг, 0.205 ммоль), DMAP (25.02 мг, 0.205 ммоль) и морфолин (35.7 мг, 0.410 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1/2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMF, фильтровали и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-60% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 2.5 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 84%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.541 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 509.22 (M+H).

Соединения в табл. 3 получали способом, аналогичным описанному в примере 47.

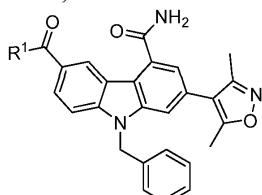
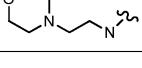


Таблица 3

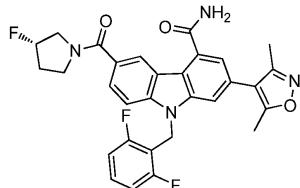
Пример #	R ¹	ВЭЖХ RT (мин)	M+H	Методика ВЭЖХ
48	-N(CH ₃) ₂	1.5	467	B
49		1.7	537.1	A
50		2.0	535	A
51		1.5	537	B
52		1.6	509	A

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

Пример 79. 9-(2,6-Дифторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(((3S)-3-фтор-1-пирролидинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.

К этил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (1.57 г, 4.16 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (2 мл) добавляли гидроксид натрия (2.080 мл, 20.80 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при 60°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, и добавляли 1н. HCl. Осадок собирали и выделяли 1.4 г (96%) 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.70 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 350.08 (M+H).

Стадия 2: (S)-2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторпирролидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (325 мг, 0.930 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли HCTU (1110 мг, 2.79 ммоль), DMAP (341 мг, 2.79 ммоль) и (S)-3-фторпирролидин (332 мг, 3.72 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч.

Добавляли воду, и осадок собирали с получением 380 мг (97%) (S)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторпирролидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.74 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 421.08 (M+H).

Стадия 3: (S)-9-(2,6-дифторбензил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторпирролидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К (S)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторпирролидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (60 мг, 0.143 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли карбонат цезия (186 мг, 0.571 ммоль), 18-краун-6 (3.77 мг, 0.014 ммоль) и 2-(бромметил)-1,3-дифторбензол (177 мг, 0.856 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия:

Колонка: Waters XBridge Shield RP18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 25 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход (S)-9-(2,6-дифторбензил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторпирролидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 10.8 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 98%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO 1:1 метанол:хлороформ. ВЭЖХ RT: 1.600 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 547.20 (M+H). Соединения в табл. 4 получали способом, аналогичным описанному в примере 80:

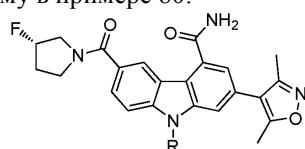
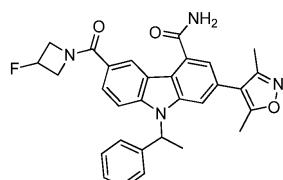


Таблица 4

Пример. #	R	ВЭЖХ RT (мин)	M+H	Методика ВЭЖХ
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

Пример 85. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (320 мг, 0.916 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли НСТУ (1093 мг, 2.75 ммоль), DMAP (336 мг, 2.75 ммоль) и 3-

фторазетидин, 1.0 HCl (307 мг, 2.75 ммоль). ЖХ/МС показала полное завершение реакции через 1 ч. Добавляли воду, и собирали осадок с получением 330 мг 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4- карбоксамида.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.73 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 407.08 (M+H).

Стадия 2: 2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (130 мг, 0.320 ммоль) в ацетоне (1.0 мл) добавляли карбонат калия (177 мг, 1.279 ммоль), 18-краун-6 (8.45 мг, 0.032 ммоль) и (1-бромэтил)бензол (355 мг, 1.919 ммоль). Реакцию затем нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакцию концентрировали, разбавляли DMF, фильтровали и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия:

Колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters Xbridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

Выход 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 31.9 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 98%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.660 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 511.21 (M+H).

Соединения в табл. 5 получали способом, аналогичным описанному в примере 85.

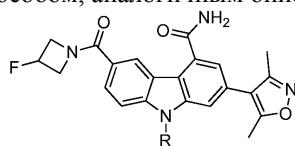
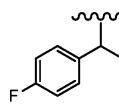
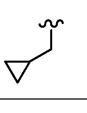
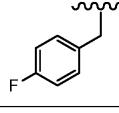
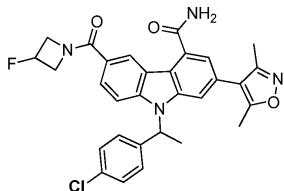


Таблица 5

Пример №.	R	ВЭЖХ RT (мин)	M+H	Методика ВЭЖХ
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

Пример 94. 9-(1-(4-Хлорфенил)этил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



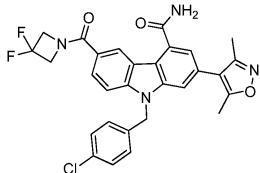
К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (75 мг, 0.185 ммоль) в небольшой виале добавляли трифенилfosфин (194 мг, 0.738 ммоль), DIAD (0.144 мл, 0.738 ммоль), THF (1.5 мл) и 1-(4-хлорфенил)этанол (116 мг, 0.738 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 1/2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли DMF, фильтровали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия:

Колонка: Waters XBridge Shield RP 18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 16.1 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 98%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. ВЭЖХ RT: 1.825 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 545.18 (M+H).

Пример 95. 9-(4-Хлорбензил)-6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 6-(3,3-Дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (320 мг, 0.916 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли НСТУ (1093 мг, 2.75 ммоль), DMAP (336 мг, 2.75 ммоль) и 3,3-дифторазетидин, 1.0 HCl (356 мг, 2.75 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду, и осадок собирали с получением 330 мг (85%) 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-

9Н-карбазол-4-карбоксамида. Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.78 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 425.08 (M+H).

Стадия 2: 9-(4-хлорбензил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-

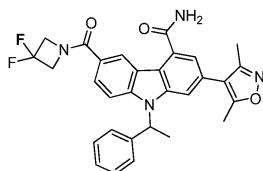
карбоксамиду (60 мг, 0.141 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли карбонат цезия (184 мг, 0.566 ммоль), 18-краун-6 (3.74 мг, 0.014 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (174 мг, 0.848 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-100% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-(4-хлорбензил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 14.2 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 99%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.811 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 549.15 (M+H).

Пример 96. 6-(3,3-Дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (227 мг, 0.535 ммоль) в ацетоне (3.0 мл) добавляли карбонат калия (296 мг, 2.139 ммоль), 18-краун-6 (14.14 мг, 0.053 ммоль) и (1-бромэтил)бензол (594 мг, 3.21 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли 10% LiCl и реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Реакционную смесь высушивали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия:

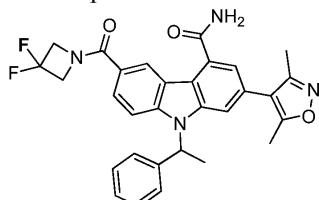
Колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 22.5 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 99%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание

при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.757 мин. ЖХ/МС: (ES) m/e 529.20 (M+H). Энантионы затем разделяли с получением хиральных изомеров 1 и 2.

Пример 97. 6-((3,3-Дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 1.



Изомер 1:

Образец рацемического 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида из примера 96 разделяли, используя preparative хиральную SFC ВЭЖХ:

Прибор: Berger SFC MGII; колонка: Chiral OJ-H 25×3 см ID, 5 мкм; скорость потока: 85 мл/мин; подвижная фаза: 80/20 CO₂/MeOH водный/0.1% DEA; детектор с длиной волны: 220 нм.

Первый пик из колонки дал 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

Условия хиральной аналитической ВЭЖХ:

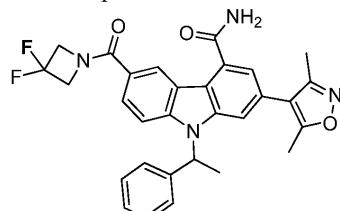
Прибор: Berger аналитическая SFC (LVL-L4021 Lab); колонка: Chiral OJ-H 250×4.6 мм ID, 5 мкм; скорость потока: 2.0 мл/мин; подвижная фаза: 80/20 CO₂/MeOH водный/0.1% DEA.

Хиральная ВЭЖХ RT: 11.01 мин.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.94 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 529.08 (M+H).

Пример 98. 6-((3,3-Дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 2.



Изомер 2:

Образец рацемического 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида из примера 96 разделяли, используя preparative хиральную SFC ВЭЖХ:

Прибор: Berger SFC MGII; колонка: Chiral OJ-H 25×3 см ID, 5 мкм; скорость потока: 85 мл/мин; подвижная фаза: 80/20 CO₂/MeOH водный/0.1% DEA; детектор с длиной волны: 220 нм.

Второй пик из колонки дал 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 2.

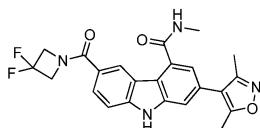
Условия хиральной аналитической ВЭЖХ:

Прибор: Berger аналитическая SFC (LVL-L4021 Lab); колонка: Chiral OJ-H 250×4.6 мм ID, 5 мкм; скорость потока: 2.0 мл/мин; подвижная фаза: 80/20 CO₂/MeOH водный/0.1% DEA.

Хиральная ВЭЖХ RT: 13.93 мин.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 0.94 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 529.08 (M+H).

Пример 99. 6-((3,3-Дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилат.

К 7-бром-3-(этоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-5-карбоновой кислоте (3.53 г, 9.64 ммоль) в THF (30 мл) и DCM (6 мл) добавляли EDC (5.54 г, 28.9 ммоль) и НОВТ (4.43 г, 28.9 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ¼ ч. Добавляли метанамин, 1.0 HCl (2.60 г, 38.6 ммоль), и DIEA (10.10 мл, 57.8 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду и осадок собирали. Осадок промывали водой и выделяли 3.6 г (99%) этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилата.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.85 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 379.08 (M+H).

Стадия 2: Этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

К этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилату (3.6 г, 9.49 ммоль) в THF (50 мл) добавляли DDQ (5.72 г, 24.68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником. ЖХ/МС показала завершение реакции через 3/4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и добавляли насыщенный бикарбонат натрия и воду. Смесь перемешивали в течение 1/2 ч. Осадок собирали, промывали водой и высушивали на воздухе. Выделяли 3.42 г (96%) этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилата.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.72 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 375.08 (M+H).

Стадия 3: Этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

К этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (3.42 г, 9.11 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазолу (3.05 г, 13.67 ммоль) добавляли DMF (30 мл). Реакцию дегазировали и затем добавляли PdCl₂(dpfpf)-CH₂Cl₂ аддукт (0.372 г, 0.456 ммоль) и водную фосфорную кислоту, соль калия (9.11 мл, 27.3 ммоль). Реакцию дегазировали и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 10% LiCl в воде и осадок собирали. Выделяли 3.57 г (99%) этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилата.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.86 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 392.08 (M+H).

Стадия 4: 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.

К этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (3.57 г, 9.12 ммоль) в THF (20 мл) и MeOH (4 мл) добавляли гидроксид натрия (4.56 мл, 45.6 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч и затем нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до минимального объема. 1н. HCl добавляли и осадок собирали. Осадок промывали и высушивали с получением 3.2 г (97%) 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты.

Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 0.71 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 364.08 (M+H).

Стадия 5: 6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (500 мг, 1.376 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли НСТУ (1231 мг, 3.10 ммоль), DMAР (378 мг, 3.10 ммоль) и 3,3-дифторазетидин, 1.0 HCl (401 мг, 3.10 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду и осадок собирали. Выделяли 330 мг (55%) 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамида.

Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия:

Колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters Xbridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная

фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 13.7 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 99%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

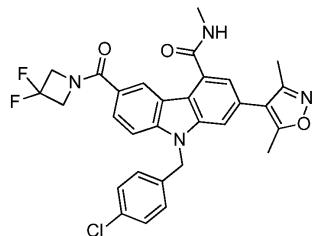
Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.299 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 439.16 (M+H).

Пример 100. 9-(4-Хлорбензил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид

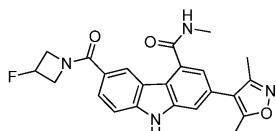


К 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (пример 16) (60 мг, 0.137 ммоль) в виале добавляли карбонат калия (76 мг, 0.547 ммоль), 18-краун-6 (3.62 мг, 0.014 ммоль), ацетон (1 мл) и 1-(бромуэтил)-4-хлорбензол (169 мг, 0.821 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли DMF, фильтровали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-(4-хлорбензил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 18.2 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 98%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.871 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 563.17 (M+H).

Пример 101. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилат.

К 7-бром-3-(этоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-5-карбоновой кислоте (3.53 г, 9.64 ммоль) в THF (30 мл) и DCM (6 мл) добавляли EDC (5.54 г, 28.9 ммоль) и НОВТ (4.43 г, 28.9 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1/4 часа. Метанамин, 1.0 н. HCl (2.60 г, 38.6 ммоль) и DIEA (10.10 мл, 57.8 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду, и осадок собирали. Осадок промывали водой и выделяли 3.6 г (99%) этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилата.

Стадия 2: Этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

К этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоксилату (3.6 г, 9.49 ммоль) в THF (50 мл) добавляли DDQ (5.72 г, 24.68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3/4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и добавляли насыщенный бикарбонат натрия и воду. Смесь перемешивали в течение 1/2 ч. Осадок собирали, промывали водой и высушивали на воздухе. Выделяли 3.42 г (96%) этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилата.

Стадия 3: Этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилат.

К этил 7-бром-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (3.42 г, 9.11 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазолу (3.05 г, 13.67 ммоль) добавляли DMF (30 мл). Реакцию дегазировали и затем добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0.372 г, 0.456 ммоль) и водную фосфорную кислоту, соль калия (9.11 мл, 27.3 ммоль). Реакцию дегазировали и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 10% LiCl в воде и осадок собирали. Выделяли 3.57 г (99%) этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилата.

Стадия 4: 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.

К этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (3.57 г, 9.12 ммоль) в THF (20 мл) и MeOH (4 мл) добавляли гидроксид натрия (4.56 мл, 45.6 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч и затем нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до минимального объема. Добавляли 1н. HCl, и осадок собирали. Осадок промывали и высушивали с получением 3.2 г (97%) 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты.

Стадия 5: 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(метилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (632 мг, 1.739 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли НСТУ (1556 мг, 3.91 ммоль), DMAP (478 мг, 3.91 ммоль) и 3-фторазетидин, 1.0 н. HCl (437 мг, 3.91 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду и осадок собирали. Выделяли 680 мг (93%) 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамида. 60 мг аликвоты этого соединения очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-100% В на протяжении 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 12.0 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 99%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

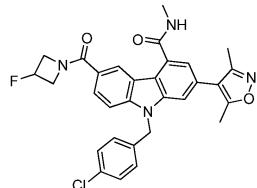
Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом

аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.197 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 421.17 (M+H).

Пример 102. 9-(4-Хлорбензил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (60 мг, 0.143 ммоль) в виале добавляли карбонат калия (79 мг, 0.571 ммоль), 18-краун-6 (3.77 мг, 0.014 ммоль), ацетон (1 мл) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (176 мг, 0.856 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли DMF, фильтровали и подвергали очистке. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 18.3 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 99%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.774 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 545.18 (M+H).

Соединения в табл. 6 получали способом, аналогичным описанному в примере 102.

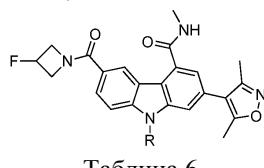
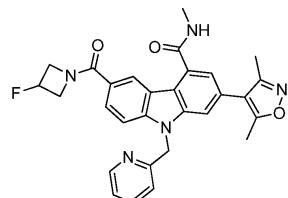


Таблица 6

Пример №.	R	ВЭЖХ RT (мин)	M+H	Методика ВЭЖХ
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

Пример 116. 2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9-(пиридин-2-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (71 мг, 0.169 ммоль) в небольшой виале добавляли трифенилfosфин (177 мг, 0.675 ммоль), DIAD (0.131 мл, 0.675 ммоль), THF (1.5 мл) и пиридин-2-илметанол (73.7 мг, 0.675 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 1/2 ч. Реакционную смесь концентрировали до суха, разбавляли DMF, фильтровали и подвергали очистке.

Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с

0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; градиент: 5-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-N-метил-9-(пиридин-2-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 6.1 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 88%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

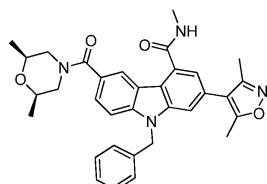
Условия для пробы 2: колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.320 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 498.19 (M+H).

Пример 117. 9-Бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид



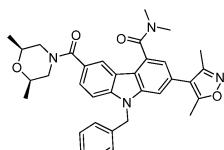
К 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (80 мг, 0.149 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли гидрид натрия (13.12 мг, 0.328 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли иодометан (0.012 мл, 0.179 ммоль) и через 15 мин реакцию быстро охлаждали водой, разбавляли DMF иmono- и диалкилированные продукты разделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 5.7 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 94%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.727 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 551.27 (M+H).

Пример 118. 9-Бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N,N-диметил-9Н-карбазол-4-карбоксамид

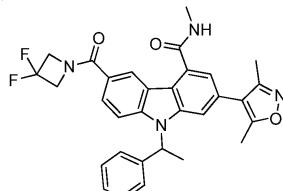


Сырое вещество (из примера 117) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N,N-диметил-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 3.7 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 96%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.789 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 565.28 (M+H).

Пример 119. 6-((3,3-Дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К 6-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (220 мг, 0.416 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли гидрид натрия (36.6 мг, 0.916 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли иодометан (0.036 мл, 0.562 ммоль). Через 15 мин реакцию быстро охлаждали водой, разбавляли DMF и разделялиmono- и диалкилированные продукты.

Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 5.3 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 94%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

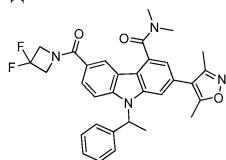
Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.819 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 543.22 (M+H).

Пример 120. 6-((3,3-Дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N,N-диметил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Сырое вещество (из примера 119) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N,N-диметил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида составил 15.5 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 98%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

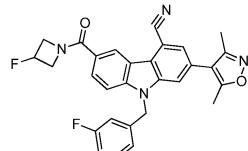
Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

ВЭЖХ RT: 1.877 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 557.24 (M+H).

Пример 121. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(3-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил



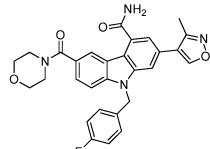
К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(3-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (62 мг, 0.121 ммоль) в виле добавляли DCM (1 мл) и реагент Бургесса (28.7 мг, 0.121 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1/2 ч. Реакцию концентрировали, разбавляли DMF и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 35-75% В на протяжении 25 мин, затем 15-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(3-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила составил 9.1 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 100%. Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

том аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

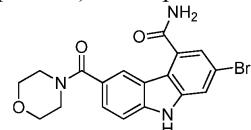
Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ВЭЖХ RT: 1.89 мин; ЖХ/МС: (ES) m/e 497.171 (M+H).

Пример 122. 9-(4-Фторбензил)-2-(3-метил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

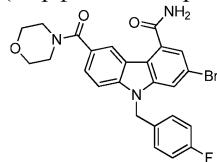


Стадия 1: 2-Бром-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К смеси 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоты (450 мг, 1.351 ммоль) и ТВТУ в DMF (7.5 мл) добавляли TEA (0.235 мл, 1.688 ммоль) с последующим добавлением морфолина (0.235 мл, 2.70 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1 ч, разбавляли этилацетатом (100 мл), выливали в делильную воронку и промывали 1 н. водной HCl (1×20 мл), водным раствором 10% LiCl (2×25 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×25 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 0-5% MeOH/DCM с получением 2-бром-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (400 мг, 76%). MS (ES) 402 (M+1).

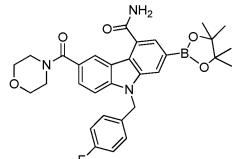
Стадия 2: 2-Бром-9-(4-фторбензил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Смесь 2-бром-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (175 мг, 0.435 ммоль), 1-(хлорметил)-4-фторбензола (0.258 мл, 2.175 ммоль), 18-краун-6 (10 мг, 0.435 ммоль) и K_2CO_3 (241 мг, 1.740 ммоль) в ацетоне (2 мл) нагревали при 55°C в течение 12 ч.

Реакцию фильтровали через слой целита, и слой прополаскивали DCM. Фильтрат концентрировали, и сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на 4 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 10 мин с градиентом 5-100% DCM/EtOAc с получением чистого 2-бром-9-(4-фторбензил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (50 мг, 22.5%). MS (ES) 511 (M+1).

Стадия 3: 9-(4-Фторбензил)-6-(морфолин-4-карбонил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К смеси 2-бром-9-(4-фторбензил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (50 мг, 0.098 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (31.1 мг, 0.122 ммоль), ацетата калия (24.04 мг, 0.245 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dpfp})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукта (4.00 мг, 4.90 мкмоль) в виале с завинчивающейся крышкой добавляли диоксан (1 мл). Виалу закрывали колпачком с диафрагмой с тефлоновым покрытием. Из системы откачивали воздух под вакуумом (через иглу линии манифольда азот/вакуум) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и виалу герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через

пробку из целита, и слой целита прополаскивали DCM (~5 мл). Далее фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого 9-(4-фторбензил)-6-(морфолин-4-карбонил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида, который использовали как есть на следующей стадии связывания. MS(ES) 558 (M+1).

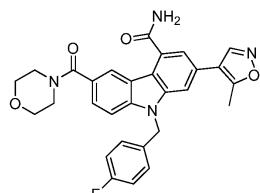
Стадия 4: 9-(4-Фторбензил)-2-(3-метил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К смеси сырого 9-(4-фторбензил)-6-(морфолин-4-карбонил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (25 мг, 0.045 ммоль), 4-бром-3-метилизоксазола (10.90 мг, 0.067 ммоль) или 4-иодо-5-метилизоксазола (14.06 мг, 0.067 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукта (1.831 мг, 2.242 мкмоль) в виале с завинчивающейся крышкой добавляли THF (0.5 мл) с последующим добавлением 3 н. водного раствора трикалийфосфата (0.037 мл, 0.112 ммоль). Виалу закрывали колпачком с диафрагмой с тефлоновым покрытием и откачивали под вакуумом (с помощью иглы линии манифольда азот/вакуум) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и виалы герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 1.5 мл DMF. Смеси фильтровали через 0.45 микронный нейлоновый мембранный шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя колонку Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% В на протяжении 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин, с получением 9-(4-фторбензил)-2-(3-метил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (8 мг, 38%). MS (ES) 523 (M+1). ВЭЖХ время удерживания: 1.42 мин.

Аналитическая колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.2 Гц, 1H), 7.54 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 3.66 (br. s., 4H), 3.57 (br. s., 4H), 2.44 (s, 3H).

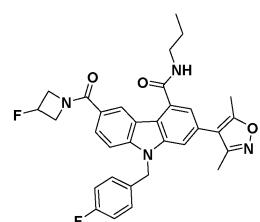
Пример 123. 9-(4-Фторбензил)-2-(5-метилизоксазол-4-ил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



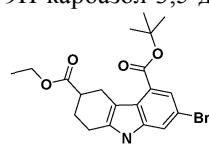
Взаимодействием сырого 9-(4-фторбензил)-6-(морфолин-4-карбонил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (25 мг, 0.045 ммоль) с 4-иодо-5-метилизоксазолом (14.06 мг, 0.067 ммоль), применяя условия, аналогичные описанным для получения соединения примера 121, получали 9-(4-фторбензил)-2-(5-метилизоксазол-4-ил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид (13 мг, 57%). MS(ES) 513(M+1). ВЭЖХ, время удерживания 1.47 мин.

¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄/CDCl₃) δ 8.65 (br. s, 1H), 8.58 (br. s, 1H), 7.63 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.14 (dd, J=8.4, 5.4 Гц, 2H), 6.99 (t, J=8.7 Гц, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.80 (br. s., 8H), 2.58 (s, 3H).

Пример 124. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-N-пропил-9Н-карбазол-4-карбоксамид



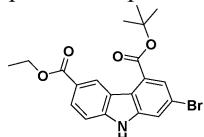
Стадия 1: 5-трет-Бутил 3-этил 7-бром-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксиат.



В 40 мл реакционную виалу добавляли 7-бром-3-(этоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-5-карбоновую кислоту (0.752 г, 2.053 ммоль) в THF (6 мл) с получением раствора, который охлаждали до 0°C на протяжении 15 мин. Трет-бутил 2,2,2-трихлорацетимидат (0.735 мл, 4.11 ммоль) медленно добав-

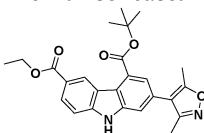
ляли на протяжении 3 мин. Реакцию перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Затем добавляли эфират трехфтористого бора (0.026 мл, 0.205 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры, так как баню нагревали на протяжении ночи. Через 18 ч реакционная смесь стала прозрачной. К этому раствору добавляли твердый NaHCO₃ (0.863 г, 10.27 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 30 мин. Реакцию затем фильтровали на протяжении Na₂SO₄ и промывали THF (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью фланш-хроматографии (ISCO), используя MeOH/DCM в качестве элюента. Последующим концентрированием фракций собирали 5-трет-бутил 3-этил 7-бром-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат (3) (0.32 г, 37%). ЖХ/МС (M+1 = 423).

Стадия 2: Этил 5-трет-бутил 3-этил 7-бром-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат.



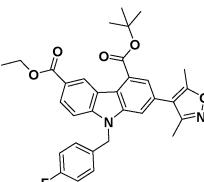
В 40 мл реакционную виалу добавляли THF (100 мл), DDQ (2.139 г, 9.23 ммоль) и 5-трет-бутил 3-этил 7-бром-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат (1.500 г, 3.55 ммоль). Нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. ЖХ/МС показала весь продукт и побочные продукты DDQ. Реакцию концентрировали досуха и затем разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Белое твердое вещество начало осаждаться при перемешивании. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и затем диэтиловым эфиром. Собирали этил 5-трет-бутил 3-этил 7-бром-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат в виде белого твердого вещества (0.95 г, 65%). ЖХ/МС (M+1 = 419).

Стадия 3: 5-трет-Бутил 3-этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат



К 5-трет-бутил 3-этил 7-бром-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилату (0.500 г, 1.195 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазолу (0.347 г, 1.554 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукту (0.039 г, 0.060 ммоль) добавляли 3.0 М раствор фосфата калия (1.195 мл, 3.59 ммоль) и THF (3.98 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой с тефлоновым покрытием и дегазировали 3× газообразным азотом и нагревали при 65°C в течение 30 мин. Реакция была завершена. Реакционную смесь затем концентрировали, переносили в воду (75 мл) и растирали в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали в потоке воздуха на протяжении ночи. Продукт собирали в виде беловатого твердого вещества (0.48 г, 92%). ЖХ/МС (M+1 = 435).

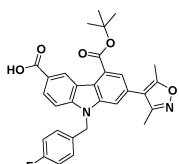
Стадия 4: 5-трет-Бутил 3-этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат.



К 5-трет-бутил 3-этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилату (0.455 г, 1.047 ммоль) добавляли ацетон (1.0 мл), карбонат калия (0.579 г, 4.19 ммоль), 10 мг 18-краун-6 и 1-(хлорметил)-4-фторбензол (0.227 г, 1.571 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь затем концентрировали досуха. К остатку добавляли этилацетат/воду и слои разделяли. Водные слои экстрагировали 2 раза этилацетатом. Органические вещества собирали, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в 2 мл DCM и очищали на 24 г колонке ISCO, применяя 0-100% этилацетат/гептан. Последующим концентрированием фракций собирали 5-трет-бутил 3-этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат в виде прозрачного масла (0.495 г, 87%). ЖХ/МС (M+1=543).

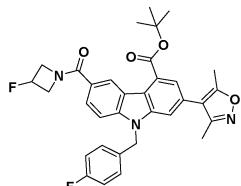
¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9.54 (d, J=1.1 Гц, 1H), 8.23 (dd, J=8.7, 1.7 Гц, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.8, 5.5 Гц, 1H), 7.20 (dd, J=9.0, 5.3 Гц, 2H), 7.11-6.99 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 9H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Стадия 5: 5-(трет-Бутиоксикарбонил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.



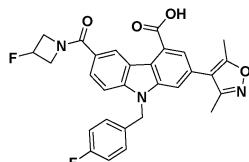
В 40 мл реакционную виалу добавляли 5-трет-бутил 3-этил 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-3,5-дикарбоксилат (0.350 г, 0.645 ммоль), THF, MeOH и 20% раствор NaOH (0.645 г, 3.23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 4 ч. ЖХ показала полное омыление. Летучие вещества удаляли, и в колбу добавляли лед. Сусpenзию подкисляли концентрированной HCl, и твердые вещества фильтровали и повторно промывали водой. Осадок на фильтре оставляли сушиться на протяжении ночи в потоке воздуха. 5-(Трет-бутоксикарбонил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-3-карбоновую кислоту собирали в виде белого твердого вещества (0.13 г, 39%). ЖХ/МС (M+1 = 515).

Стадия 6: трет-Бутил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксилат.



К 5-(трет-бутоксикарбонил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-3-карбоновой кислоте (250 мг, 0.486 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли НСТУ (628 мг, 1.579 ммоль), DMAP (193 мг, 1.579 ммоль) и 3-фторазетидин, 1.0 HCl (176 мг, 1.579 ммоль). ЖХ/МС показала завершение реакции через 1 ч. Добавляли воду, и образовался белый осадок. Твердое вещество отфильтровывали и собирали. Твердое вещество затем растворяли в минимальном количестве DCM и очищали на 24 г колонке ISCO, применяя 0-100% этилацетат/гептан. Последующим концентрированием фракций собирали трет-бутил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0.105 г, 38%). ЖХ/МС (M+1 = 572).

Стадия 7: 2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоновая кислота.



В виалу (2 драм) добавляли трет-бутил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксилат (0.095 г, 0.166 ммоль), DCM (1 мл) и TFA (0.128 мл, 1.662 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ показала полное превращение в продукт. Реакцию концентрировали, разбавляли 2 мл простого эфира и фильтровали с получением 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (0.081 г, 95%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (M+1 = 516).

Стадия 8: 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-N-пропил-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоте (0.020 г, 0.039 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли НСТУ (0.035 г, 0.087 ммоль), DMAP (10.66 мг, 0.087 ммоль) и пропан-1-амин (8.34 мг, 0.087 ммоль). ЖХ/МС показала завершение реакции через 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, разбавляли MeOH и фильтровали через 0.45 мкм нейлоновый мембранный шприцевой фильтр. Далее сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС, применяя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-N-пропил-9Н-карбазол-4-карбоксамида (10.9 мг, 49%). Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.76 мин, колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика В). MS (ES): m/z= 557 [M+H]⁺.

Условия для пробы 2: ВЭЖХ время удерживания = 1.76 мин., колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3

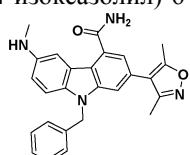
мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика С). MS (ES): $m/z = 557 [M+H]^+$.

Соединения, перечисленные в табл. 7, получали, используя способ, аналогичный способу получения соединения примера 124, с соответствующим аминовым реагентом на конечной стадии.

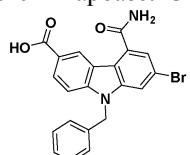
Таблица 7

При мер No.	Структура	Наименование	$[M+H]^+$	Время удержи- вания	Мето- дика ВЭЖХ
125		N-циклоопропил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	555	1.680	В
126		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	543	1.744	В
127		карбазол-4-карбоксамид 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-N-изопропил-9Н-карбазол-4-карбоксамид	557	1.750	В
128		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-N-изобутил-9Н-карбазол-4-карбоксамид	571	1.850	В
129		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-4,6-бис((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензила)-9Н-карбазол	573	1.792	В

Пример 130. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



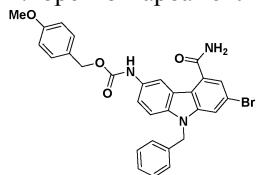
Стадия 1: 9-Бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.



К этил 7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоксилату (1.000 г, 2.77 ммоль) добавляли ацетон (1.0 мл), карбонат калия (1.531 г, 11.07 ммоль), 18-краун-6 (0.073 г, 0.277 ммоль) и (бромметил)бензол (0.710 г, 4.15 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до 80°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала расход исходного материала через 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали досуха. Полученное в результате вещество, этил 9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоксилат, переносили в 250 мл круглодонную колбу, применяя воду (20 мл)/THF (50 мл)/MeOH (10 мл). К этому раствору добавляли 10 мл 25% раствора NaOH. Реакцию затем нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. ЖХ показала полное омыление. Летучие вещества удаляли и в колбу добавляли лед. Сусpenзию подкисляли концентрированной HCl, и твердые вещества фильтровали и повторно промывали водой. Осадок на фильтре оставляли сушиться на протяжении ночи в потоке воздуха. 9-Бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновую кислоту собирали в виде белого твердого вещества (1.05 г, 90%). ЖХ/МС ($M+1 = 423$).

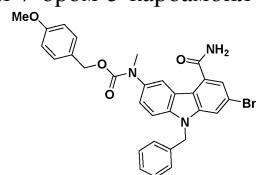
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.20 (br. S., 1H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.81 (br. S., 1H), 7.70 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 5.78 (s, 2H).

Стадия 2: 4-Метоксибензил 9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-илкарбамат



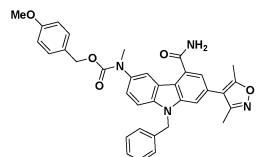
9-Бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновую кислоту (0.170 г, 0.402 ммоль) смешивали с молекулярными ситами 4A (0.100 г, 0.402 ммоль) в диоксане (2.008 мл). К смеси добавляли Et₃N (0.138 мл, 0.992 ммоль) и дифенилfosфоразидат (0.214 мл, 0.992 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала образование изоцианата (OMe аддукт). Далее к смеси добавляли (4-метоксифенил)метанол (0.277 г, 2.008 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала образование целевого продукта. Смесь концентрировали, разбавляли DCM и очищали на 24 г колонке ISCO, применяя 0-100% этилацетат/гептан. Последующим концентрированием фракций собирали 4-метоксибензил 9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-илкарбамат в виде не совсем белого твердого вещества (0.19 г, 85%). ЖХ/МС (M+1 = 522).

Стадия 3: 4-Метоксибензил 9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-ил(метил)карбамат



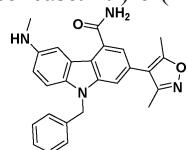
В 40 мл реакционную виалу добавляли 4-метоксибензил (9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-ил)карбамат (0.095 г, 0.170 ммоль), Cs₂CO₃ (0.166 г, 0.510 ммоль) и ацетон (2.5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 5°C и добавляли иодометан (0.011 мл, 0.179 ммоль) с помощью шприца. Реакцию перемешивали при 5°C в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. ЖХ показала 10% превращение. Далее реакцию перемешивали при 50°C в течение 3 ч. ЖХ показала 30% превращение. Добавляли дополнительный MeI и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. ЖХ показала 70%mono-алкилированный продукт совместно с диалкилированным амидом. Реакцию концентрировали, разбавляли водой, желтоватое твердое вещество отфильтровывали и собирали 4-метоксибензил 9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-ил(метил)карбамат в виде смеси mono- и диалкилированного продуктов (0.060 г, 62%). ЖХ/МС (M+1 = 573).

Стадия 4: 4-Метоксибензил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил(метил)карбамат



К 4-метоксибензил (9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-ил)(метил)карбамату (0.490 г, 0.856 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазолу (0.191 г, 0.856 ммоль), PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ аддукту (0.558 г, 0.856 ммоль) добавляли 3.0 М раствор фосфата калия (0.856 мл, 2.57 ммоль) и THF (2.85 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой с тефлоновым покрытием и дегазировали. Далее реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 30 мин, после чего реакция считалась завершенной. Реакцию концентрировали, переносили в воду (75 мл) и растирали в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали в потоке воздуха на протяжении ночи. Продукт собирали в виде не совсем белого твердого вещества (0.42 г, 83%). ЖХ/МС (M+1 = 589).

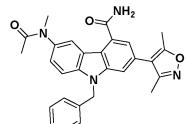
Стадия 5: 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.



В 20 мл реакционную виалу добавляли 4-метоксибензил (9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)(метил)карбамат (0.040 г, 0.068 ммоль), DCM (1 мл), анизол (0.074 мл, 0.680 ммоль) и TFA (0.052 мл, 0.680 ммоль) по каплям. Реакцию перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. ЖХ/МС показала полное превращение в продукт. Образец концентрировали и перемешивали с 10 мл 7 н. NH₃/MeOH в течение 15 мин. Добавляли простой эфир и твердое вещество растирали на протяжении ночи. После фильтрования коричневое твердое вещество собирали и промывали простым эфиром. Твердое вещество высушивали в потоке воздуха в течение 2 ч с получени-

ем 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (0.024 г, 83%).
ЖХ/МС (M+1 = 425).

Пример 131. 9-Бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(N-метилацетамидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



В виалу (2 драм) добавляли 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид (0.040 г, 0.094 ммоль), DCM (0.5 мл), пиридин (0.037 г, 0.471 ммоль) и ацетилхлорид (0.074 г, 0.942 ммоль) по каплям. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем разбавляли 1н. HCl и экстрагировали 2× DCM. Органические вещества собирали и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью preparative ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(N-метилацетамидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (0.8 мг, 1.7%). Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.49 мин, Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика В). MS (ES): m/z= 467 [M+H]⁺.

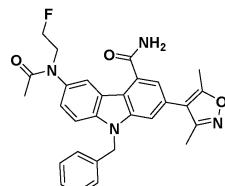
Условия для пробы 2: ВЭЖХ время удерживания = 1.46 мин, колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика С). MS (ES): m/z= 467 [M+H]⁺.

Соединения, перечисленные в табл. 8, получали, применяя способ, аналогичный описанному для получения соединения 131.

Таблица 8

При мер No.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺	Время удержи вания	Мето- дика ВЭЖХ
132		6-(ацетил(метил)амино)-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид	481	1.604	В
133		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	439	1.672	В

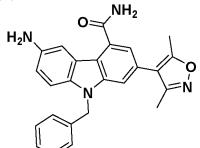
Пример 134. 6-(Ацетил(2-фторэтил)амино)-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



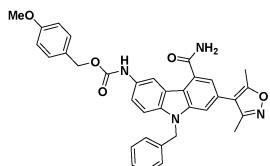
Вышеуказанное в заголовке соединение получали в соответствии с условиями, описанными для получения (131) из 2-фторэтилбромида. Реакцию проводили при температуре 80°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью preparative ЖХ/МС, применяя следующие условия: колонка: Waters

XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 6-(ацетил(2-фторэтил)амино)-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (3.6 мг, 15.7%). (ВЭЖХ время удерживания = 1.64 мин, методика В). MS (ES): m/z= 499 [M+H]⁺.

Пример 135. 6-Амино-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 4-Метоксибензил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-илкарбамат



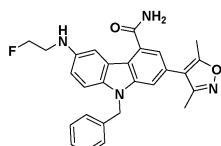
К 4-метоксибензил (9-бензил-7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-ил)карбамату (0.500 г, 0.895 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазолу (0.260 г, 1.164 ммоль), PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ аддукту (0.029 г, 0.045 ммоль) добавляли 3.0 М раствор фосфата калия (0.895 мл, 2.69 ммоль) и THF (2.98 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой с тефлоновым покрытием и дегазировали и нагревали при 65°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали, переносили в воду (75 мл) и растирали в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали в потоке воздуха на протяжении ночи. Продукт собирали в виде не совсем белого твердого вещества (0.475 г, 92%). ЖХ/МС (M+1) = 575.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.68-9.52 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.75-7.58 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.31-7.14 (m, 6H), 6.96 (d, J=8.6 Гц, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

Стадия 2: 6-Амино-9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

В 20 мл реакционную виалу добавляли 4-метоксибензил (9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)карбамат (0.600 г, 1.044 ммоль), DCM, анизол (1.141 мл, 10.44 ммоль) и TFA (0.804 мл, 10.44 ммоль) по каплям. Реакцию перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. ЖХ/МС показала полное превращение в продукт. Образец концентрировали и перемешивали с 10 мл 7 н. NH₃/MeOH в течение 15 мин. Добавляли простой эфир, твердое вещество растирали на протяжении ночи и 6-амино-9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид отфильтровывали в виде светло-коричневого твердого вещества (0.378 г, 88%). (ВЭЖХ время удерживания = 1.498 мин, методика В). MS (ES): m/z= 411 [M+H]⁺.

Пример 136. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-фторэтиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



В виалу (2 драм) добавляли 6-амино-9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид (0.020 г, 0.049 ммоль), 1-бром-2-фторэтан (0.012 г, 0.097 ммоль), карбонат натрия (0.021 г, 0.195 ммоль) и DMF (1 мл). Реакцию перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, разбавляли DMSO (1.5 мл), и сырое вещество очищали с помощью preparative ЖХ/МС, применяя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(2-фторэтиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (4.3 мг, 19%). Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.674 мин, колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-

100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика В). MS (ES): m/z= 457 [M+H]⁺.

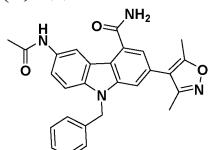
Условия для пробы 2: ВЭЖХ время удерживания = 1.357 мин., колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика С). MS (ES): m/z= 457 [M+H]⁺.

Соединения, перечисленные в табл. 9, получали, применяя способ, аналогичный указанному выше для синтеза соединения 136.

Таблица 9

При- мер No.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺	Время удер- жи- вания	Мето- дика ВЭЖХ
137		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((2-гидроксиэтил)амино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	455	1.302	В
138		9-бензил-6-((цианометил)амино)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	450	1.593	В
139		9-бензил-6-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	475	1.742	В
140		9-бензил-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	499	1.346	В
141		9-бензил-6-(диметиламино)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид	453	1.392	В

Пример 142. 6-Ацетамидо-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



В виалу (2 драм) добавляли 6-амино-9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид (0.015 г, 0.037 ммоль), DCM (0.5 мл), пиридин (0.014 г, 0.183 ммоль) и ацетилхлорид (8.61 мг, 0.110 ммоль) по каплям. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли DMSO, фильтровали через 0.45 мкм нейлоновый мембранный шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС, применяя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-60% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 60% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 6-ацетамидо-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (7.0 мг, 41%). Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.410 мин, колонка: Waters Acuity UPLC BEH

C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика В). MS (ES): m/z= 453 [M+H]⁺.

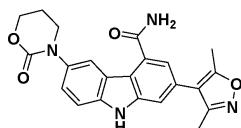
Условия для пробы 2: ВЭЖХ время удерживания = 1.400 мин, колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика С). MS (ES): m/z= 453 [M+H]⁺.

Соединения, перечисленные в табл. 10, получали, применяя аналогичный методика С соответствующими хлорангидридом, карбамоилхлоридом или сульфонилхлоридом.

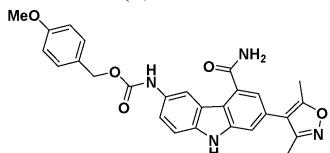
Таблица 10

При мер No.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺	Время удержи- вания	Методи- ка ВЭЖХ
143		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метилсульфонамида)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	489	1.554	В
144		метил (9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-3-ил)карбамат	469	1.630	В
145		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илкарбонил)амино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	523	1.555	В
146		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((4-морфолинилкарбонил)амино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	524	1.520	В
147		9-бензил-6-((диметилкарбамоил)амино)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	482	1.529	В
148		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((метилкарбамоил)амино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	468	1.466	В
149		9-бензил-6-((циклогексилкарбонил)амино)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	507	1.760	В

Пример 150. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



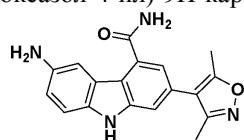
Стадия 1: 4-Метоксибензил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-илкарбамат



7-Бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-карбоновую кислоту (0.450 г, 1.351 ммоль) смешивали с 4А мо-

лекулярными ситами (0.100 г, 1.351 ммоль) в диоксане (10 мл). К смеси добавляли Et₃N (0.465 мл, 3.34 ммоль) и дифенилфосфоразидат (0.721 мл, 3.34 ммоль). Смесь затем перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала образование изоцианата (OMe аддукт). Далее к смеси добавляли (4-метоксифенил)метанол (0.933 г, 6.75 ммоль) и перемешивание продолжали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала образование целевого продукта. Смесь фильтровали через слой целита, промывали DCM/MeOH и затем концентрировали. К этому остатку добавляли воду и DCM и слои разделяли. Органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой 4-метоксибензил (7-бром-5-карбамоил-9Н-карбазол-3-ил)карбамат добавляли в 40 мл реакционную виалу и добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (0.362 г, 1.621 ммоль), PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ аддукт (0.044 г, 0.068 ммоль), THF (10 мл) и 3.0 М раствор фосфата калия (1.351 мл, 4.05 ммоль). Смесь закрывали крышкой и откачивали/продували азотом 3 раза. Реакцию затем нагревали при 65°C в течение 1 ч. ЖХ показала завершение реакции. Смесь концентрировали, разбавляли DCM и водой, и слои разделяли. Органические вещества собирали, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток разбавляли DCM и очищали на 40 г колонке ISCO, применяя 0-100% этилацетат/гептан. Последующим концентрированием фракций собирали продукт в виде не совсем белого твердого вещества (0.44 г, 67%). ЖХ/МС (M+1 = 485).

Стадия 2: 6-Амино-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

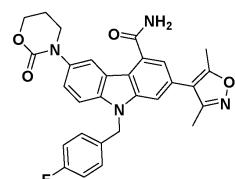


В 40 мл реакционную виалу добавляли 4-метоксибензил (5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил)карбамат (0.100 г, 0.206 ммоль), DCM, анизол (0.022 г, 0.206 ммоль) и TFA (0.016 мл, 0.206 ммоль) по каплям. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали. Анилин обрабатывали 1 мл NH₃/MeOH и концентрировали. Далее сырой продукт суспендировали в простом эфире и перемешивали в течение 15 мин. Рыжевато-коричневое твердое вещество отфильтровывали и промывали простым эфиrom. После высушивания 6-амино-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид собирали в виде коричневого твердого вещества (0.051 г, 77%). ЖХ/МС (M+1 = 321).

Стадия 3: 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

В виалу (2 драм) добавляли 6-амино-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид (0.240 г, 0.749 ммоль), DCM (1 мл), пиридин (0.296 г, 3.75 ммоль) и 3-хлорпропил карбонохлоридат (0.129 г, 0.824 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч. Реакцию затем разбавляли DCM и промывали водой, затем рассолом. Органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. К остатку в виалу (2 драм) добавляли ацетон (1 мл) и карбонат калия (0.414 г, 3.00 ммоль). Реакцию герметично закрывали и нагревали при 75°C на протяжении ночи. Далее смесь концентрировали, разбавляли DMSO, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ, применяя 40-100% MeOH/вода (растворитель A (90% water, 10% метанол, 0.1% TFA), растворитель B (10% вода, 90% метанол, 0.1% TFA), 12 мин градиент, 16 мин анализ, 25 мл/мин). Последующим концентрированием растворителя путем роторного выпаривания, продукт получали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (75.0 мг, 25%). Конечную чистоту определяли с помощью ЖХ/МС. Условия анализа: ВЭЖХ время удерживания = 0.64 мин. Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% B на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика F), MS (ES): m/z= 405 [M+H]⁺.

Пример 151. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

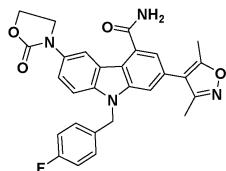


К 2-(3,5-диметил изоксазол-4-ил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамиду (0.013 г, 0.033 ммоль) добавляли ацетон (1.0 мл), карбонат калия (0.018 г, 0.132 ммоль), 18-краун-6 (0.869 мг, 3.29 мкмоль) и 1-(хлорметил)-4-фторбензол (9.51 мг, 0.066 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться при 80°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала расходование исходного материала. Реакцию концентрировали до суха. Далее добавляли 1 мл DMSO и смесь фильтровали через фритту. Раствор очищали с помощью ВЭЖХ, применяя 40-100% MeOH/вода (растворитель A (90% вода, 10% метанол, 0.1% TFA), растворитель B (10% вода, 90% метанол, 0.1% TFA), 12 мин градиент, анализ 16 мин, 25 мл/мин). Последующим концентрированием растворителя путем роторного выпаривания получали продукт в виде белого твердо-

го вещества (8.0 мг, 47%). Конечную чистоту определяли с помощью анализа ЖХ/МС. Условия анализа: ВЭЖХ время удерживания = 0.83 мин. Колонка: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин. Скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика F), MS (ES): m/z= 513 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.40 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.70 (t, J=6.2 Гц, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 2H).

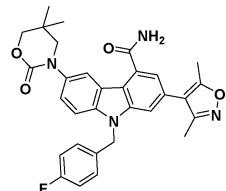
Пример 152. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Вышеуказанное в заголовке соединение получали в соответствии с условиями, описанными для получения соединения 150 из 2-хлорэтил карбонохлоридата. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; градиент: 15-50% В на протяжении 25 мин, затем 10-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя (7.2 мг, 28%). Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.621 мин., колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика B). MS (ES): m/z= 499 [M+H]⁺.

Условия для пробы 2: ВЭЖХ время удерживания = 1.617 мин, колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика C). MS (ES): m/z= 499 [M+H]⁺.

Пример 153. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-(5,5-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

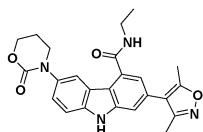


Вышеуказанное в заголовке соединение получали в соответствии с условиями, описанными для получения соединения 150 из 3-хлор-2,2-диметилпропил карбонохлоридата. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС, применяя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя (14.6 мг, 51%). Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты.

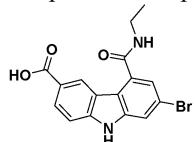
Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.640 мин. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика B). MS (ES): m/z= 541 [M+H]⁺.

Условия для пробы 2: ВЭЖХ время удерживания = 1.640 мин. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин (ВЭЖХ время удерживания, методика C). MS (ES): m/z= 541 [M+H]⁺.

Пример 154. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

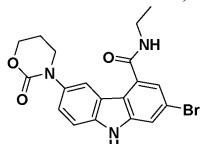


Стадия 1: 7-Бром-5-(этилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновая кислота.



К этил 7-бром-5-(этилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоксилату (0.440 г, 1.130 ммоль) добавляли воду (2 мл)/THF (5 мл)/MeOH (1 мл). Далее добавляли 1 мл 20% раствора NaOH. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. ЖХ показала завершение омыления. Летучие вещества удаляли, и в колбу добавляли лед. Суспензию подкисляли концентрированной HCl, и твердые вещества фильтровали и повторно промывали водой. Осадок на фильтре оставляли сушиться на протяжении ночи в потоке воздуха. Продукт собирали в виде не совсем белого твердого вещества (0.36 г, 88%). ЖХ/МС (M+1 = 362).

Стадия 2: 2-бром-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.



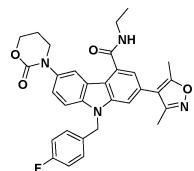
7-Бром-5-(этилкарбамоил)-9Н-карбазол-3-карбоновую кислоту (0.250 г, 0.692 ммоль) смешивали с 4 А молекулярными ситами (0.100 г, 0.692 ммоль) в диоксане (3 мл). К смеси добавляли Et₃N (0.238 мл, 1.710 ммоль) и дифенилfosфоразидат (0.370 мл, 1.710 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала образование изоцианата (OMe аддукт). Далее добавляли 3-хлорпропан-1-ол (0.327 г, 3.46 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала образование целевого продукта. Смесь фильтровали через целит и промывали DCM/MeOH и затем концентрировали. К полученному в результате остатку добавляли карбонат калия (0.383 г, 2.77 ммоль) и ацетон (7 мл). Далее реакцию (желтую суспензию) нагревали при 80°C в течение 24 ч. Реакцию концентрировали, разбавляли 20 мл воды, и твердое вещество отфильтровывали и промывали водой с получением 2-бром-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (0.19 г, 66%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали без очистки на следующей стадии. ЖХ/МС (M+1=417).

Стадия 3: 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

2-Бром-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид (0.300 г, 0.721 ммоль) разбавляли THF (5 мл) в 40 мл реакционной виале. Затем добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (0.193 г, 0.865 ммоль), PdCl₂(dpdpf)-CH₂Cl₂ аддукт (0.023 г, 0.036 ммоль) и 3.0 М раствор фосфата калия (0.721 мл, 2.162 ммоль). Смесь закрывали крышкой и откачивали/продували азотом 3 раза. Далее реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. ЖХ показала завершение реакции. Смесь концентрировали, разбавляли DCM и водой, и слои разделяли. Органические вещества собирали, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток разбавляли DCM (1.5 мл) и очищали на 24 г колонке ISCO, применяя 0-15% метанол/DCM. Последующим концентрированием фракций собирали 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества (0.090 г, 29%). Две аналитические пробы для ЖХ/МС использовали для определения окончательной чистоты. Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.110 мин. Колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика В). MS (ES): m/z= 433 [M+H]⁺.

Условия для пробы 2: ВЭЖХ время удерживания = 1.120 мин. Колонка: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика С). MS (ES): m/z= 433 [M+H]⁺.

Пример 155. 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9H-карбазол-4-карбоксамид



К 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9H-карбазол-4-карбоксамиду (0.020 г, 0.046 ммоль) добавляли ацетон (1.0 мл), карбонат калия (0.026 г, 0.185 ммоль), 18-краун-6 (1.222 мг, 4.62 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (0.019 г, 0.092 ммоль). Реакцию затем нагревали при 80°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала расходование исходного материала. Далее реакцию концентрировали досуха. Остаток разбавляли DMSO и фильтровали через 0.45 мкм нейлоновый мембранный шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС, применяя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9H-карбазол-4-карбоксамида (0.6 мг, 2.2%). Один аналитический анализ ЖХ/МС проводили для определения конечной чистоты. Условия для пробы 1: ВЭЖХ время удерживания = 1.590 мин., колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. (ВЭЖХ время удерживания, методика В). MS (ES): m/z = 541 [M+H]⁺.

Следующие соединения, перечисленные в табл. 11, получали, используя способ, аналогичный описанному для получения соединений с 150 по 155, применяя подходящий бензилбромид или бензилхлорид.

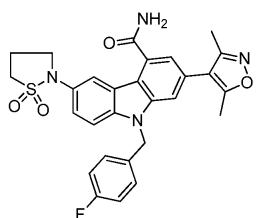
Таблица 11

Пример №.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺	Время удерживания	Методика ВЭЖХ
156		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9H-карбазол-4-карбоксамид	494	1.531	В
157		9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9H-карбазол-4-карбоксамид	529	1.580	В
158		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9H-карбазол-4-карбоксамид	509	1.510	В
159		9-(2,5-дифторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9H-карбазол-4-карбоксамид	531	1.450	В

160		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(5,5-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	523	1.660	В
161		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	481	1.591	В
162		9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	515	1.737	В
163		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	495	1.688	В
164		9-(4-хлор-3-фторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	533	1.287	В
165		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	523	1.570	В
166		9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	557	1.700	В
167		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	537	1.670	В
168		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	419	0.98	В

169		9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	509	1.490	B
170		9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	543	1.630	B
171		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	527	1.470	B
172		9-(4-хлоро-3-фторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид	561	1.580	B
173		2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид		1.520	B

Пример 174. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-(1,1-диоксида-2-изотиазолидинил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К раствору 6-амино-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (20 мг, 0.047 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TEA (0.020 мл, 0.140 ммоль) с последующим добавлением 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорида (8.51 мкм, 0.070 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом с получением сырого 6-(3-хлорпропилсульфонамида)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида. MS (EI) 569 (M+1).

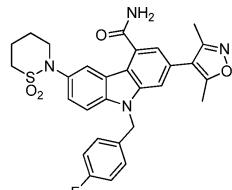
Сырое вещество повторно растворяли в DMF (0.5 мл) и добавляли карбонат цезия (30.4 мг, 0.093 ммоль). Смесь затем нагревали при 75°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DMF (1.5 мл) и фильтровали через 0.45 мкм нейлоновый мембранный шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(1,1-диоксида-2-изотиазолидинил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (12.5 мг, 0.023 ммоль, 50.3% выход). MS (EI) 533 (M+1). ВЭЖХ время удерживания, 1.70 мин.

Оценку чистоты проводили с использованием: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5

ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.70 (br. s., 1H), 7.49 (dd, J=8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.11 (t, J=8.9 Гц, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.49 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.43 (br. m, 5H), 2.24 (s, 3H).

Пример 175. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-(1,1-диоксио-1,2-тиазинан-2-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

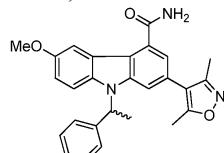


Продукт получали из 6-амино-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида и 4-хлорбутан-1-сульфонил хлорида с выходом 64% в соответствии со способом, применяемым для синтеза соединения примера 174 выше. MS (EI) 547 (M+1). ВЭЖХ время удерживания, 1.80 мин.

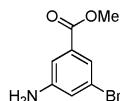
Оценку чистоты проводили с использованием: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.47 (dd, J=8.9, 2.1 Гц, 1H), 7.33 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=8.5, 6.1 Гц, 2H), 7.12 (t, J=9.2 Гц, 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 (br. s., 2H), 1.92-1.85 (m, 2H).

Пример 176. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Метил-3-амино-5-бромбензоат.



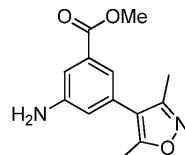
К раствору 3-амино-5-бромбензойной кислоты (2 г, 9.26 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) и метаноле (5.00 мл) добавляли TMS-диазометан (2.0 М в гексанах) (5.55 мл, 11.11 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч 15 мин, затем быстро охлаждали AcOH и концентрировали. Реакционную смесь переносили в делительную воронку содержащую насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил-3-амино-5-бромбензоата (2.1 г, 9.13 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) соответствует целевому продукту.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.17 (dd, J=2.2, 1.5 Гц, 1H), 7.14 (t, J=1.7 Гц, 1H), 6.97 (t, J=2.1 Гц, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

ЖХ/МС (ESI) m/e 231.9 ((M+H)⁺, рассчитано для C₈H₉BrNO₂ 231.1).

Стадия 2: Метил 3-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоат.

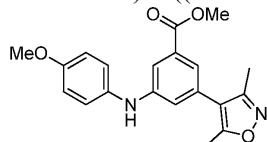


К суспензии метил 3-амино-5-бромбензоата (2.1 г, 9.13 ммоль) и (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновой кислоты (1.415 г, 10.04 ммоль) в THF (35 мл), добавляли трикалийфосфат (3 М в H₂O) (9.13 мл, 27.4 ммоль). Раствор дегазировали азотом. Добавляли PdCl₂(dppf) (0.334 г, 0.456 ммоль) и смесь нагревали в виале под давлением при 70°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала образование целевого продукта. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0% → 60% этилацетат в гексанах; 80 г колон-

ка) с получением метил 3-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоата (2.0 г, 8.12 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ/МС (ESI) m/e 247.0 ((M+H)⁺, рассчитано для C₁₃H₁₅N₂O₃ 247.1).

Стадия 3: Метил 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-((4-метоксифенил)амино)бензоат



К суспензии 1-бром-4-метоксибензола (0.228 мл, 1.827 ммоль) и метил 3-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоата (0.300 г, 1.218 ммоль) в толуоле (8.12 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0.794 г, 2.436 ммоль). Суспензию дегазировали барботированием азота в течение 2 мин. Добавляли XPhos предкатализатор (0.048 г, 0.061 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 24 ч.

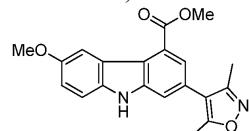
ЖХ/МС показала образование целевого продукта наряду с некоторым количеством непрореагированного исходного материала. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0% → 60% этилацетат в гексанах; 40 г колонка) с получением метил 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-((4-метоксифенил)амино)бензоата (230 мг, 0.653 ммоль, выход 53.6%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

ЖХ/МС (ESI) m/e 353.2 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₀H₂₁N₂O₄ 353.2).

Стадия 4: Метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксилат.



Смесь метил 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-((4-метоксифенил)амино)бензоата (170 мг, 0.482 ммоль), K₂CO₃ (13.33 мг, 0.096 ммоль) и ацетата палладия (II) (21.66 мг, 0.096 ммоль) в пивалевой кислоте (1680 мкл, 14.47 ммоль) нагревали до 110°C в открытой на воздухе виале в течение 18 ч. ЖХ/МС показала расходование исходного материала и образование целевого продукта.

Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.

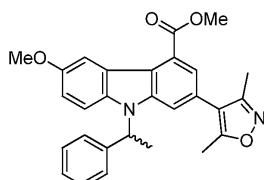
Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0% → 80% этилацетат в гексанах; 24 г колонка) с получением метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксилата (70 мг, 0.200 ммоль, выход 41.4%) в виде желтого твердого вещества.

Исследования ЯМР с использованием 2D-ЯМР и ¹³С-ЯМР подтвердили, что целевой продукт является единственным полученным региоизомером.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.72 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.8, 2.6 Гц, 1H), 4.06-3.99 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

ЖХ/МС (ESI) m/e 351.1 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₀H₁₉N₂O₄ 351.1).

Стадия 5: Метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксилат.

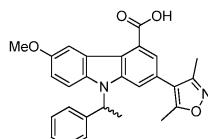


К раствору метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксилата (30 мг, 0.086 ммоль) в DMF (1 мл) охлажденному до 0°C, добавляли NaN (60% в минеральном масле) (5.14 мг, 0.128 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Смесь становилась темно-красной. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли (1-бромэтил)бензол (0.017 мл, 0.128 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ/МС показала образование целевого продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и быстро охлаждали раствором NH₄Cl. Реак-

ционную смесь переносили в делительную воронку, содержащую раствор хлорида аммония (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку, содержащую раствор хлорида аммония (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксилата (37 мг, 0.081 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (ESI) m/e 455.1 ((M+H)⁺, рассчитано для $C_{28}H_{27}N_2O_4$ 455.2).

Стадия 6: 2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоновая кислота.

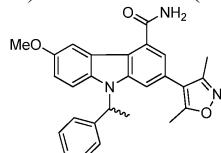


Смесь метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксилата (37 мг, 0.081 ммоль) и NaOH (0.163 мл, 0.163 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (0.400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ/МС указала на образование целевого продукта.

Растворитель выпаривали и остаток высушивали под вакуумом с получением 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (35 мг, 0.079 ммоль, выход 98%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (ESI) m/e 441.2 ((M+H)⁺, рассчитано для $C_{27}H_{25}N_2O_4$ 441.2).

Стадия 7: 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.



К раствору 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (35 мг, 0.079 ммоль), EDC (60.9 мг, 0.318 ммоль) и НОВТ (48.7 мг, 0.318 ммоль) в THF (2 мл) и DCM (0.400 мл) добавляли гидроксид аммония (0.019 мл, 0.477 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

ЖХ/МС указала на расход исходного материала и образование целевого продукта.

Растворитель выпаривали и добавляли воду к остатку. Образовавшийся осадок собирали и высушивали с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (30 мг, 0.067 ммоль, выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (ESI) m/e 440.3 ((M+H)⁺, рассчитано для $C_{27}H_{26}N_3O_3$ 440.2).

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8.09 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.34 (d, $J=2.2$ Гц, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.15 (dd, $J=8.9, 2.5$ Гц, 1H), 7.03 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 6.10 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

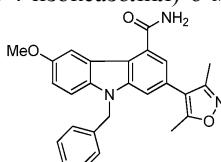
ВЭЖХ чистота: 10% B → 100% B, C18 XBridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 98.9% @ 220 нм; 99.5% @ 254 нм.

ВЭЖХ чистота: 10% B → 100% B, Phenyl XBridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 98.1% @ 220 нм; 99.2% @ 254 нм.

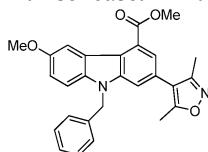
Растворитель А - 95/5 вода / MeCN с 0.05% TFA;

Растворитель В - 5/95 вода / MeCN с 0.05% TFA.

Пример 177. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Метил 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксилат.

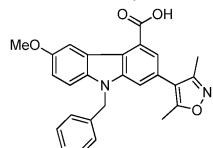


К раствору метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксилата (40 мг, 0.114 ммоль) в DMF (1 мл) охлажденному до 0°C, добавляли NaH (60%) (6.85 мг, 0.171 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Смесь становилась темно-красной. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли (бромметил)бензол (29.3 мг, 0.171 ммоль). Смесь переме-

шивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ/МС показала образование целевого продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и быстро охлаждали раствором NH₄Cl. Объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксилата (40 мг, 0.091 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества.

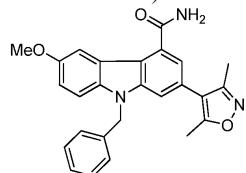
ЖХ/МС (ESI) m/e 441.3 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₇H₂₅N₂O₄ 441.2).

Стадия 2: 9-Бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоновая кислота.



Смесь метил 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксилата (40 мг, 0.091 ммоль) и NaOH (1 н.) (0.182 мл, 0.182 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ/МС указала на образование целевого продукта. Растворитель выпаривали, и остаток высушивали под вакуумом с получением 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (38 мг, 0.089 ммоль, выход 98%) в виде целевого продукта. ЖХ/МС (ESI) m/e 427.3 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₆H₂₃N₂O₄ 427.2).

Стадия 3: 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксамид.



К раствору 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (38 мг, 0.089 ммоль), EDC (68.3 мг, 0.356 ммоль) и НОВТ (54.6 мг, 0.356 ммоль) в THF (2 мл) и DCM (0.400 мл) добавляли гидроксид аммония (0.021 мл, 0.535 ммоль).

Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ/МС указала на расход исходного материала и образование целевого продукта. Растворитель выпаривали и добавляли воду к остатку. Образовавшийся осадок собирали и высушивали с получением 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксамида (30 мг, 0.068 ммоль, выход 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

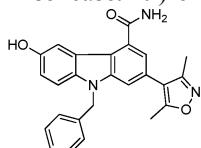
ЖХ/МС (ESI) m/e 426.3 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₆H₂₄N₃O₃ 426.2).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) соответствует целевому продукту.

Очистка ВЭЖХ: 10% В → 100% В, C18 Xbridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 95.8% @ 220 нм; 99.5% @ 254 нм;

Очистка ВЭЖХ: 10% В → 100% В, Phenyl XBridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 100% @ 220 нм; 99.8% @ 254 нм; Растворитель А - 95/5 вода / MeCN с 0.05% TFA; Растворитель В - 5/95 вода / MeCN с 0.05% TFA.

Пример 178. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-гидрокси-9Н-карбазол-4-карбоксамид



К раствору 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксамида (10 мг, 0.024 ммоль) в DCM (0.5 мл) при -78°C добавляли трибромид бора (1М в DCM) (0.026 мл, 0.026 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. ЖХ/МС показала отсутствие превращения исходного материала в целевой продукт. Добавляли дополнительный трибромид бора (1М в DCM) (0.026 мл, 0.026 ммоль) и реакцию снова перемешивали при -78°C в течение 15 мин. ЖХ/МС показала отсутствие превращения исходного материала в целевой продукт. Смесь оставляли нагреваться до 0°C. Через 30 мин перемешивания ЖХ/МС показала отсутствие превращения исходного материала в целевой продукт. Реакцию быстро охлаждали насыщенным раствором NaHCO₃ при 0°C. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор NaHCO₃ (15 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-гидрокси-9Н-карбазол-4-карбоксамида (9 мг, 0.021 ммоль, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.

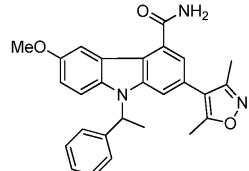
ЖХ/МС (ESI) m/e 412.2 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₅H₂₂N₃O₃ 412.2).

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) - 7.86 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=5.2, 3.6 Гц, 2H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.15 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (dd, J=8.7, 2.5 Гц, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

Очистка ВЭЖХ: 10% B → 100% B, C18 Xbridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 95.5% @ 220 нм; 95.8% @ 254 нм.

Очистка ВЭЖХ: 10% B → 100% B, Phenyl XBridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 97.5% @ 220 нм; 97.6% @ 254 нм. Растворитель A - 95/5 вода / MeCN с 0.05% TFA. Растворитель B - 5/95 вода / MeCN с 0.05% TFA.

Пример 179. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 1



К раствору 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (35 мг, 0.079 ммоль), EDC (60.9 мг, 0.318 ммоль) и НОВТ (48.7 мг, 0.318 ммоль) в THF (2 мл) и DCM (0.400 мл) добавляли гидроксид аммония (0.019 мл, 0.477 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ/МС указала на расход исходного материала и образование целевого продукта. Растворитель выпаривали и добавляли воду к остатку. Образовавшийся осадок собирали и высушивали с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (30 мг, 0.067 ммоль, выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

20 мг рацемата разделяли с помощью препаративной SFC хроматографии (Berger SFC MGII, хиральная AD-H 25×3 см ID, 5 мкм, 80/20 CO₂/MeOH, 85 мл/мин). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали, высушивали на протяжении ночи под вакуумом с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида - Энантиомера 1 (4.5 мг, 22.2%) в виде бесцветного твердого вещества.

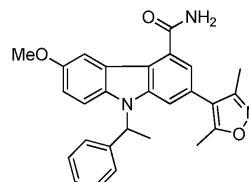
Аналитическая SFC хроматография: (Berger аналитическая SFC, хиральная AD-H 250×4.6 мм ID, 5 мкм, 80/20 CO₂/MeOH, 2 мл/мин). RT: 8.827 мин.

ЖХ/МС (ESI) m/e 440.2 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₇H₂₆N₃O₃ 440.2).

Очистка ВЭЖХ: 10% B → 100% B, C18 Xbridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 100% @ 220 нм; 99.5% @ 254 нм.

Очистка ВЭЖХ: 10% B → 100% B, Phenyl XBridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 97.3% @ 220 нм; 99.2% @ 254 нм. Растворитель A - 95/5 вода / MeCN с 0.05% TFA. Растворитель B - 5/95 вода / MeCN с 0.05% TFA.

Пример 180. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 2



К раствору 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (35 мг, 0.079 ммоль), EDC (60.9 мг, 0.318 ммоль) и НОВТ (48.7 мг, 0.318 ммоль) в THF (2 мл) и DCM (0.400 мл) добавляли гидроксид аммония (0.019 мл, 0.477 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ/МС указала на расход исходного материала и образование целевого продукта. Растворитель выпаривали и добавляли воду к остатку. Образовавшийся осадок собирали и высушивали с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (30 мг, 0.067 ммоль, выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

20 мг рацемата разделяли с помощью препаративной SFC хроматографии (Berger SFC MGII, хиральная AD-H 25×3 см ID, 5 мкм, 80/20 CO₂/MeOH, 85 мл/мин). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали, высушивали на протяжении ночи под вакуумом с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида, Энантиомер 2 (6 мг, 29.7%), в виде бесцветного твердого вещества.

Аналитическая SFC хроматография: (Berger аналитическая SFC, хиральная AD-H 250×4.6 мм ID, 5 мкм, 80/20 CO₂/MeOH, 2 мл/мин). RT: 11.046 мин.

ЖХ/МС (ESI) m/e 440.2 ((M+H)⁺, рассчитано для C₂₇H₂₆N₃O₃ 440.2).

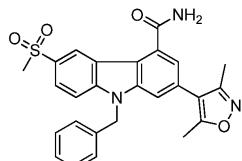
Очистка ВЭЖХ: 10% B → 100% B, C18 Xbridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 100% @ 220 нм; 95.7% @ 254 нм.

Очистка ВЭЖХ: 10% B → 100% B, Phenyl XBridge, 3.0×150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин; 100% @ 220 нм; 100% @ 254 нм.

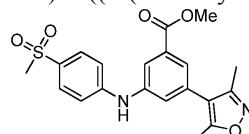
Растворитель A - 95/5 вода / MeCN с 0.05% TFA.

Растворитель В - 5/95 вода / MeCN с 0.05% TFA.

Пример 181. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 3-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5-((4-(метилсульфонил)фенил)амино)бензоат.



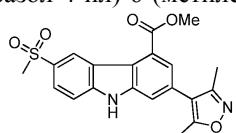
Смесь 1-бром-4-(метилсульфонил)бензола (71.6 мг, 0.305 ммоль), метил 3-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоата (50 мг, 0.203 ммоль), предкатализатора XPhos (7.99 мг, 10.15 мкмоль) и Cs₂CO₃ (66.2 мг, 0.203 ммоль) в толуоле (2 мл) восстанавливали путем барботирования N₂ в течение 3 мин. Смесь затем нагревали в закрытой виале на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь сразу загружали на картридж с твердыми частицами, и очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле (4 г, EtOAc/гексан = 0-100%) с получением 42 мг 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-((4-(метилсульфонил)фенил)амино)бензоата (42 мг, 52%).

ВЭЖХ RT=2.287 мин (колонка Chromolith SpeedROD 4.6×50 мм, элюирование 10-90% водным метанолом на протяжении 4 минут, содержащим 0.1% TFA, 4 мл/мин, детектирование при 220 нм).

ЖХ/МС: M+1=401.

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.92-7.80 (m, 3H), 7.66 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.24 (t, J=1.9 Гц, 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).

Стадия 2: Метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксилат.

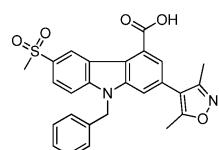


Смесь метил 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-((4-(метилсульфонил)фенил)амино)бензоата (42 мг, 0.105 ммоль), K₂CO₃ (1.450 мг, 10.49 мкмоль) и ацетата палладия (II) (2.355 мг, 10.49 мкмоль) в пивальной кислоте (365 мкл, 3.15 ммоль) нагревали до 110°C в открытой на воздухе виале в течение 20 ч. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры. Далее реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор NaHCO₃. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом 3 раза. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной фланш-хроматографии на силикагеле (4г, EtOAc/гексан=0-60%) с получением метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксилата (8.5 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ пик RT = 2.338 мин (колонка Chromolith SpeedROD 4.6×50 мм, элюирование 10-90% водным метанолом на протяжении 4 мин, содержащим 0.1% TFA, 4 мл/мин, детектирование при 220 нм). ЖХ/МС: M+1=399.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.61 (d, J=1.8 Гц, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.6, 1.8 Гц, 1H), 7.90 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Стадия 3: 9-Бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоновая кислота



К раствору метил 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксилата (8.5 мг, 0.021 ммоль) и Cs₂CO₃ (13.90 мг, 0.043 ммоль) в DMF (0.3 мл) добавляли бензилбромид (3.81 мкл, 0.032 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и раствор экстрагировали EtOAc два раза.

Объединенные экстракты соединяли и концентрировали досуха. Остаток растворяли в смеси растворителей THF (0.25 мл)/MeOH (0.25 мл) и добавляли 1 н. NaOH (0.043 мл, 0.043 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи.

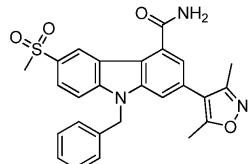
Реакцию концентрировали досуха, затем добавляли воду и несколько капель 1н. HCl. Полученную в результате смесь обрабатывали ультразвуком и твердое вещество собирали фильтрованием, прополаски-

вали водой и высушивали с получением (8.3 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ пик RT = 2.650 мин (колонка Chromolith SpeedROD 4.6×50 мм, элюирование 10-90% водным метанолом на протяжении 4 мин, содержащим 0.1% TFA, 4 мл/мин, детектирование при 220 нм).

ЖХ/МС: M+1=475.

Стадия 4: 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида.

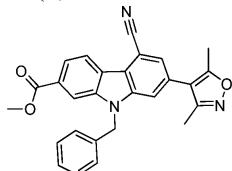


К смеси 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоновой кислоты (8.3 мг, 0.017 ммоль), НОВТ (10.71 мг, 0.070 ммоль) и EDC (13.41 мг, 0.070 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2 н. аммиак в IPA (0.379 мкл, 0.017 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Остаток обрабатывали небольшим количеством MeOH и твердое вещество собирали фильтрованием, прополоскивали MeOH и высушивали с получением 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (3.8 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

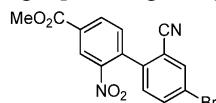
ВЭЖХ пик RT = 2.243 мин (колонка Chromolith SpeedROD 4.6×50 мм, элюирование 10-90% водным метанолом на протяжении 4 мин, содержащим 0.1% TFA, 4 мл/мин, детектирование при 220 нм). ЖХ/МС (m+1)=474.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.24 (d, J=1.3 Гц, 1H), 8.10 (dd, J=8.7, 1.9 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.42 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.35 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J=1.5 Гц, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

Пример 182. Метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат



Стадия 1: Метил 4'-бром-2'-циано-2-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

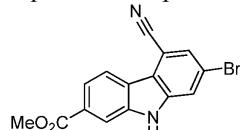


Смесь 5-бром-2-иодобензонитрила (3.0 г, 9.74 ммоль), (4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)бороновой кислоты (2.192 г, 9.74 ммоль), трикалийфосфата (14.61 мл, 29.2 ммоль) и PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ аддукта (0.796 г, 0.974 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли в 200 мл круглодонную колбу. Азот барботировали через смесь в течение нескольких минут и затем ее герметично закрывали крышкой с диафрагмой, откачивали и продували азотом несколько раз. Далее смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч добавляли еще 1.1 г (4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)бороновой кислоты и перемешивание продолжали при комнатной температуре на протяжении ночи. Анализ с помощью ЖХ/МС показал завершение реакции. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой несколько раз. Далее ее концентрировали с получением черного остатка. Остаток хроматографировали на 220 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (20-50%) с получением метил 4'-бром-2'-циано-2-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (2.85 г, 7.89 ммоль, выход 81%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.21 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 361.04, 363.04.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.82 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.39 (dd, J=7.9, 1.8 Гц, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.82 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H).

Стадия 2: Метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат.



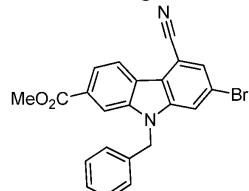
Смесь метил 4'-бром-2'-циано-2-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (100 мг, 0.277 ммоль) и три-

фенилfosфина (363 мг, 1.384 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (0.5 мл) герметично закрывали в небольшой виале и нагревали в нагревательном блоке при 170°C в течение 8 ч. Полученную в результате темную смесь сразу загружали на колонку с силикагелем (вода/DCM), хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (0-100%) с получением метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (41 мг, 0.125 ммоль, выход 45.0%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.77 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 327.08, 329.08.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.47 (dd, J=8.4, 0.7 Гц, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.59 (d, J=1.5 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H).

Стадия 3: Метил 9-бензил-7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат



Смесь метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (0.58 г, 1.762 ммоль) и Cs₂CO₃ (1.148 г, 3.52 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали (бромметил)бензолом (0.362 г, 2.115 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали водой и концентрировали с получением темного остатка. Темный остаток растворяли в DCM, хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (20-50%) с получением метил 9-бензил-7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (515 мг, 1.228 ммоль, выход 70%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 4.18 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 419.01, 421.01.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.66 (dd, J=8.4, 0.4 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.09 (dd, J=7.3, 2.2 Гц, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

Стадия 4: Метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат.

Смесь метил 9-бензил-7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (31 мг, 0.074 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (33.0 мг, 0.148 ммоль), PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ аддукта (6.04 мг, 7.39 мкмоль) и 2М водного трикалийфосфата (0.111 мл, 0.222 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли в виалу, и азот барботировали через раствор в течение нескольких минут. Виалу герметично закрывали крышкой с мембраной, и откачивали и продували азотом несколько раз. Реакционную виалу затем нагревали в нагревательном блоке при 85°C в течение 6 ч. Анализ с помощью ЖХ/МС показал завершение реакции. Виалу удаляли из нагревательного блока и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и концентрировали с получением темного остатка. Остаток хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (20-100%) с получением метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата (22 мг, 0.049 ммоль, выход 66.3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.92 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 436.15

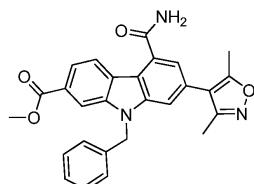
Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 H₂O/CH₃CN/0.05% TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент = 15 мин.

Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 14.497 мин; чистота @ 220 нм: 97.8%; @ 254 нм: 100%.

XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 13.177 мин; чистота @ 220 нм: 95%; @ 254 нм: 94.9%.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.71 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.38 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.13 (dd, J=7.4, 2.1 Гц, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Пример 183. Метил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксиат



Раствор метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоксиата (110 мг, 0.253 ммоль) в DMSO (5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (105 мг, 0.758 ммоль) и затем с добавлением по каплям 50% водным пероксидом водорода (0.464 мл, 7.58 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре пока анализ ЖХ/МС не показал завершение реакции. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. После концентрирования сырой продукт хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (60-100%) с получением метил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксиата (38 мг, выход 32%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H_2O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.22 мин; (ES): m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 454.15.

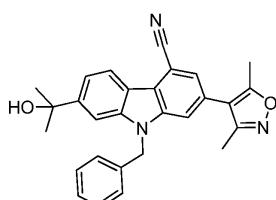
Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%$ TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент = 15 мин.

Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 11.116 мин; чистота @ 220 нм: 97.9%; @ 254 нм: 96.8%.

XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 10.748 мин; чистота @ 220 нм: 94.6%; @ 254 нм: 95.4%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.82 (dd, J=8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.33 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.8 Гц, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Пример 184. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил



Раствор метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоксиата (60 мг, 0.138 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) охлаждали на бане сухой лед/ацетон при -78°C и обрабатывали по капле раствором 1.6 М метиллития в диэтиловом эфире (0.431 мл, 0.689 ммоль). Полученный в результате черный раствор затем перемешивали на бане при -78°C. Через 90 мин смесь удаляли из бани и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин и затем выливали в 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Сырое вещество хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (20-100%) с получением 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (38 мг, 0.083 ммоль, выход 60.2%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Acquity SDS. Колонка: BEH C18 2.1×50 мм 1.7 мкм (1.6 мин градиент) 2-98% В. Скорость потока = 0.8 мл/мин. Растворитель А: H_2O -0.1% TFA. Растворитель В: ацетонитрил - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.05 мин; (ES): m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 436.4.

LVL-L3405 -ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В.

Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C.

Растворитель А: 10% MeOH - 90% H_2O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.66 мин; (ES): m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 436.4.

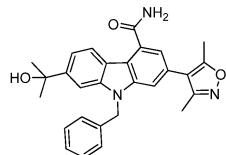
Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%$ TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент =15 мин.

Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 13.229 мин; чистота @ 220 нм: 97.3%; @ 254 нм: 95.6%.

XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 12.198 мин; чистота @ 220 нм: 93.9%; @ 254 нм: 92.7%.

¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 8.61 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 7.40 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.13 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.70 (s, 6H).

Пример 185. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Раствор 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (38 мг, 0.087 ммоль) в DMSO (2 мл) обрабатывали K_2CO_3 (36.2 мг, 0.262 ммоль) и затем по каплям 50% водным H_2O_2 (0.160 мл, 2.62 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции затем промывали водой и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на 24 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (50-100%) с получением 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (31 мг, 0.066 ммоль, выход 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H_2O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.03 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = MS 454.18.

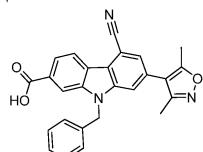
Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 $H_2O/CH_3CN/0.05\%$ TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент =15 мин.

Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 9.973 мин; чистота @ 220 нм: 96.5%; @ 254 нм: 95.7%.

XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 9.848 мин; чистота @ 220 нм: 96.7%; @ 254 нм: 94.8%.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8.51 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=8.6, 1.5 Гц, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 2H), 6.11 (br. s., 1H), 5.93 (br. s., 1H), 5.59 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.68 (s, 6H).

Пример 186. 9-Бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоновая кислота



Суспензию метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата (23 мг, 0.053 ммоль) в MeOH (5 мл) обрабатывали 1 н. водным NaOH (0.528 мл, 0.528 ммоль). Полученную в результате смесь затем нагревали при 80°C в нагревательном блоке. Через 1 ч прозрачный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали на роторном испарителе. Остаток подкисляли 1н. HCl и полученную в результате белую суспензию экстрагировали этилацетатом и концентрировали с получением белого твердого вещества. Сырое вещество затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоновой кислоты (4.4 мг, выход 20%). Рассчитанная с помощью анализа ЖХ/МС чистота продукта составила 99%.

Две пробы для аналитической ЖХ/МС были использованы для определения конечной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

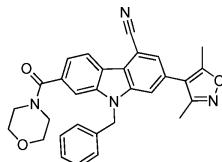
Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

ЖХ/МС: RT = 1.363 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 422.05.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.86 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.25 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Пример 187. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил



Раствор 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0.190 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали TBTU (122 мг, 0.380 ммоль), морфолином (33.1 мг, 0.380 ммоль) и TEA (0.053 мл, 0.380 ммоль). Полученный в результате раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ с помощью ЖХ/МС показал, что реакция была завершена. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты затем промывали водой и рассолом и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (40-100%) с получением 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (67 мг, 0.135 ммоль, выход 71.2%) в виде белого твердого вещества, которое растирали с DCM/гексанами.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.39 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 491.15.

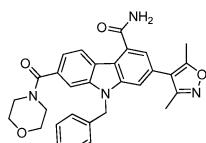
Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 H₂O/CH₃CN/0.05% TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент =15 мин.

Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 12.186 мин; чистота @ 220 нм: 99.2%; @ 254 нм: 99.7%.

XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 11.608 мин; чистота @ 220 нм: 99.2%; @ 254 нм: 96.0%.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8.69 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.1, 1.3 Гц, 1H), 7.39 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.12 (dd, J=7.2, 2.3 Гц, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.02-3.45 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Пример 188. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Раствор 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (20 мг, 0.041 ммоль) в DMSO (2 мл) обрабатывали K₂CO₃ (16.90 мг, 0.122 ммоль) и 35% водным H₂O₂ (0.107 мл, 1.223 ммоль). Полученную в результате смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч анализ с помощью ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакцию разбавляли водой и белую суспензию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой и концентрировали с получением (после растирания с CHCl₃/гексанами) 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (19 мг, 0.035 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10%

MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 2.78 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 509.19.

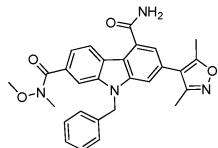
Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 H₂O/CH₃CN/0.05% TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент =15 мин.

Sunfire C₁₈ 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 9.234 мин; чистота @ 220 нм: 92.5%; 254 нм: 98.7%.

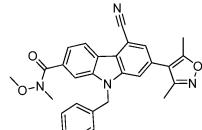
XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 9.328 мин; чистота @ 220 нм: 96.5%; @ 254 нм: 97.1%.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8.57 (d, J=8.1 Гц, 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 Гц, 2H), 6.21 (br. s., 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.58 (s, 2H), 4.02-3.27 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Пример 189. 9-Бензил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N~2~-метокси-N~2~-метил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид



Стадия 1: 9-Бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N-метил-9Н-карбазол-2-карбоксамид.



Смесь 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоновой кислоты (390 мг, 0.925 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина, HCl (181 мг, 1.851 ммоль), EDC (222 мг, 1.157 ммоль), НОВТ (177 мг, 1.157 ммоль) и TEA (0.516 мл, 3.70 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Далее реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали. Полученный в результате продукт хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (50-100%) с получением 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N-метил-9Н-карбазол-2-карбоксамида (300 мг, 0.646 ммоль, выход 69.8%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.56 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 465.16

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8.67 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.3, 1.2 Гц, 1H), 7.44 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.38 (d, J=1.1 Гц, 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).

Стадия 2: 9-Бензил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N~2~-метокси-N~2~-метил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид.

Раствор 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N-метил-9Н-карбазол-2-карбоксамида (300 мг, 0.646 ммоль) в DMSO (5 мл) обрабатывали K₂CO₃ (268 мг, 1.938 ммоль) и затем по каплям 50% водным H₂O₂ (1.187 мл, 19.38 ммоль). Полученную в результате смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. [Примечание: реакция была теплой на ощупь при добавлении раствора H₂O₂]. Реакцию затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой и концентрировали с получением белого твердого вещества.

15 мг образца сырого вещества очищали с помощью препаративной ЖХ/МС, применяя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя.

Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-65% В на протяжении 25 минут, затем 10-минутное удерживание при 65% В; скорость потока: 25 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 8.1 мг 9-бензил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N~2~-метокси-N~2~-метил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамида. Рассчитанная с помощью анализа ЖХ/МС чистота продукта составила 99%.

Две пробы для аналитической ЖХ/МС были использованы для определения конечной чистоты.

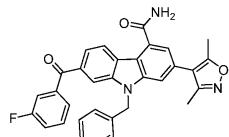
Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO 1:1

метанол:хлороформ. ЖХ/МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ЖХ/МС: RT = 1.47 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 483.20.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃/Метанол-d₄) δ 8.54 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.39 (d, J=1.5 Гц, 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), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Пример 190. 9-Бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(3-фторбензоил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Раствор 9-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-метокси-N2-метил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамида (32 мг, 0.066 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в сцинтиляционной виале с мембраной охлаждали на ледяной бане и обрабатывали с помощью шприца (3-фторфенил)магния бромидом 1М в THF (0.199 мл, 0.199 ммоль). Реакцию затем перемешивали при 0°C. Через почти 2 ч добавляли еще (3-фторфенил)магния бромид 1 М в THF (0.199 мл, 0.199 ммоль) в реакционную смесь и продолжали перемешивание. Через еще час добавляли еще (3-фторфенил)магния бромид 1М в THF (0.199 мл, 0.199 ммоль) и продолжали перемешивание. Через 40 мин смесь быстро охлаждали 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты хорошо промывали водой и концентрировали. Вещество затем хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (30-100%) с получением 18 мг светло-желтого твердого вещества. Вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-100% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 25 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(3-фторбензоил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (9.6 мг, выход 27%).

Рассчитанная с помощью анализа ЖХ/МС чистота продукта составила 95%.

Две пробы для аналитической ЖХ/МС были использованы для определения конечной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

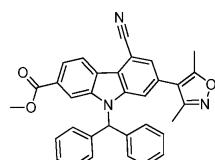
Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO 1:1 метанол:хлороформ.

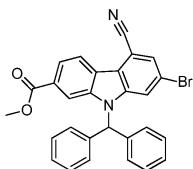
ЖХ/МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; Скорость потока: 1.11 мл/мин. Очистка ВЭЖХ @ 220 нм: 95%. ЖХ/МС: RT = 1.92 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 518.1.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃:Метанол-d₄) δ 8.61 (d, J=8.4 Гц, 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 Гц, 2H), 7.44 (d, J=1.0 Гц, 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).

Пример 191. Метил 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат



Стадия 1: Метил 9-бензидирил-7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат.



Смесь метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (130 мг, 0.395 ммоль), (бромметилен)дibenзола (117 мг, 0.474 ммоль) и Cs_2CO_3 (257 мг, 0.790 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой и рассолом и концентрировали с получением оранжевого остатка. Сырой продукт хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (25-50%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и вещество второй раз хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (0-30%) с получением метил 9-бензидирил-7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (85 мг, 0.172 ммоль, 43.4% выход) в виде белой пены.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H_2O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 4.44 мин; (ES): m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 495.05, 497.05.

Стадия 2: Метил 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат.

Раствор метил 9-бензидирил-7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (85 мг, 0.172 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (77 мг, 0.343 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в сцинтилляционной виале продували азотом в течение нескольких минут. Далее добавляли 2М водный трикалийfosфат (0.257 мл, 0.515 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dpdpf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (14.01 мг, 0.017 ммоль). Реакцию затем продували азотом в течение еще нескольких минут. Виалу закрывали крышкой с мембранный и затем несколько раз откачивали и продували азотом перед нагреванием в нагревательном блоке при 80°C в течение 3 ч. Смесь затем удаляли из нагревательного блока и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические экстракти промывали водой и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/гексан (30-50%) с получением метил 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата (60 мг, 0.111 ммоль, выход 64.9%) в виде белого твердого вещества.

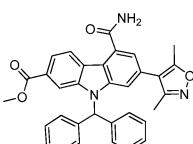
ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H_2O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 4.15 мин; (ES): m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 512.15.

Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%$ TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент=15 мин.

XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 14.002 мин; чистота @ 220 нм:>95%; чистота @ 254 нм:>95%.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.74 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.39-7.34 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.04 (d, J=1.3 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Пример 192. Метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат



Раствор метил 9-бензидирил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата (50 мг, 0.098 ммоль) в DMSO (3 мл) обрабатывали K_2CO_3 (40.5 мг, 0.293 ммоль) и 50% водным H_2O_2 (0.180 мл, 2.93 ммоль). Полученную в результате смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и полученную в результате белую суспензию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракти промывали водой и концентрировали с получением белого твердого вещества. Продукт помещали под высокий вакуум и откачивали на протяжении выходных дней с получением метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата (30 мг, 0.054 ммоль, выход 55.6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H_2O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.57 мин; (ES): m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ =

530.12.

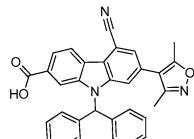
Очистка ВЭЖХ: от 95/5 до 5/95 H₂O/CH₃CN/0.05% TFA, скорость потока=0.5 мл/мин, градиент =15 мин.

Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 12.454 мин; чистота @ 220 нм: 95.8%; @ 254 нм: 98.4%.

XBridge Phenyl 3.5 мкм, 3.0×150 мм: RT= 11.976 мин; чистота @ 220 нм: 96.3%; @ 254 нм: 97.7%.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8.55 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.5, 1.4 Гц, 1H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.25 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.21 (td, J=3.5, 2.3 Гц, 4H), 6.96 (d, J=1.3 Гц, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 5.93 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Пример 193. 5-Циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоновая кислота



Суспензию метил 9-бензгидрил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата (225 мг, 0.440 ммоль) в метаноле (15 мл) в круглодонной колбе, снабженной конденсатором обрабатывали 1 н. водным NaOH (4.40 мл, 4.40 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Постепенно с течением времени раствор становился прозрачным. Через 2 ч смесь стала прозрачной. Анализ ЖХ/МС показал, что реакция была завершена. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли под вакуумом на роторном испарителе, и остаток подкисляли 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали с получением 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоновой кислоты (215 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.84 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 498.07.

10 мг образца продукта очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Выход продукта составил 9.8 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ/МС, составила 100%. Две пробы для аналитической ЖХ/МС были использованы для определения конечной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

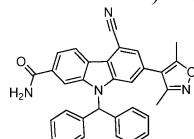
Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Очистка ВЭЖХ @ 220 нм: 100%. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

ЖХ/МС: RT = 1.55 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 498.17.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.82 (d, J=7.1 Гц, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.24 (d, J=7.1 Гц, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Пример 194. 5-Циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксамид



Раствор 9-бензгидрил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0.050 ммоль) в DMF (1 мл) в сцинтилляционной виале обрабатывали TBTU (32.3 мг, 0.100 ммоль), 2M аммиаком в IPA (0.050 мл, 0.100 ммоль) и TEA (0.014 мл, 0.100 ммоль). Полученную в результате смесь затем перемешивали при 25°C. Через 3 ч добавляли еще TBTU и аммиак и смесь переме-

шивали на протяжении ночи. Далее реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом и концентрировали с получением белого твердого вещества. Анализ с помощью ЖХ/МС показал около 25% оставшегося исходного материала.

Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксамида (13.4 мг, выход 53%). Рассчитанная с помощью анализа ЖХ/МС чистота продукта составила 99%.

Две пробы для аналитической ЖХ/МС были использованы для определения конечной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

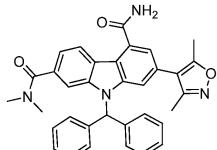
Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Очистка ВЭЖХ @ 220 нм: 99%.

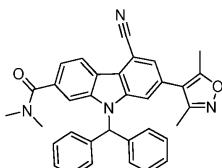
ЖХ/МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин. ЖХ/МС: RT = 1.93 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 497.19.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.44-7.32 (m, 7H), 7.25 (d, J=7.1 Гц, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Пример 195. 7-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-N~2~,N~2~диметил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид



Стадия 1: 9-Бензидрил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N,N-диметил-9Н-карбазол-2-карбоксамид.



Раствор 9-бензидрил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0.050 ммоль) в DMF (1 мл) в сцинтиляционной виале обрабатывали TBTU (32.3 мг, 0.100 ммоль), 2M диметиламином в THF (0.050 мл, 0.100 ммоль) и TEA (0.014 мл, 0.100 ммоль). Полученную в результате смесь затем перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом и концентрировали с получением 9-бензидрил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N,N-диметил-9Н-карбазол-2-карбоксамида (26 мг, 0.045 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O -0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.67 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 525.16.

Стадия 2: 7-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-N~2~,N~2~диметил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид.

Раствор 9-бензидрил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N,N-диметил-9Н-карбазол-2-карбоксамида (26 мг, 0.050 ммоль) в DMSO (3 мл) обрабатывали K₂CO₃ (47.9 мг, 0.347 ммоль) и 50% водным H₂O₂ (0.304 мл, 4.96 ммоль). Полученную в результате смесь затем перемешивали при 25°C в течение 1.5 ч. Далее добавляли еще 50% водного H₂O₂ (0.304 мл, 4.96 ммоль) и перемешивание продолжали в течек-

ние 1 ч до завершения реакции. Далее реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали с получением белого твердого вещества.

Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-N~2~,N~2~-диметил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамида (26.5 мг, выход 96%). Рассчитанная с помощью анализа ЖХ/МС чистота продукта составила 100%.

Две пробы для аналитической ЖХ/МС были использованы для определения конечной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

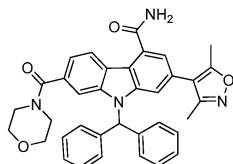
Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Очистка ВЭЖХ @ 220 нм: 100%. ЖХ/МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

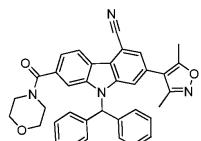
ЖХ/МС: RT = 1.70 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 543.23.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=7.9 Гц, 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 (br. s., 2H), 2.77 (br. s., 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)

Пример 196. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-7-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 9-Бензидрил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил.



Раствор 9-бензидрил-5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-карбазол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0.050 ммоль) в DMF (1 мл) в сцинтилляционной виале обрабатывали TBTU (32.3 мг, 0.100 ммоль), морфолином (8.76 мкл, 0.100 ммоль) и ТЕА (0.014 мл, 0.100 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали с получением 9-бензидрил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (28 мг, 0.047 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Sunfire C18 2.1×30 мм 2.5 мкм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 3.66 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 567.17.

Стадия 2: 9-Бензидрил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

Раствор 9-бензидрил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (28 мг, 0.049 ммоль) в DMSO (3 мл) обрабатывали K₂CO₃ (47.8 мг, 0.346 ммоль) и 50% водным H₂O₂ (0.303 мл, 4.94 ммоль). Смесь затем перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали с получением белого твердого вещества.

Вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: Wa-

ters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-7-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (25.1 мг, выход 86%). Рассчитанная с помощью анализа ЖХ/МС чистота продукта составила 100%.

Две пробы для аналитической ЖХ/МС были использованы для определения конечной чистоты.

Условия для пробы 1: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Условия для пробы 2: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

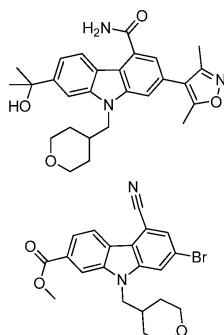
Протонный ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Очистка ВЭЖХ @ 220 нм: 100%. ЖХ/МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.

ЖХ/МС: RT = 1.67 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 585.23.

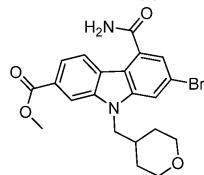
¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 7H), 7.30-7.19 (m, 6H), 3.7-3.3 (m, 8 H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

Пример 197. 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1. Метил 7-бром-5-циано-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат.

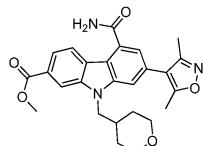
В 5 мл виалу загружали метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат (50 мг, 0.152 ммоль), 4-(бромметил)тетрагидро-2Н-пиран (54.4 мг, 0.304 ммоль) и Cs₂CO₃ (99 мг, 0.304 ммоль) в DMF (0.5 мл). Смесь нагревали в 70°C нагревательном блоке в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (3 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и прополоскивали водой. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 40.6 мг (выход 70%) метил 7-бром-5-циано-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ: RT = 3.498 мин. (H₂O/MeOH с TFA, Chromolith ODS S5 4.6×50 мм, градиент = 4 мин, длина волны = 220 нм). Это вещество использовали без дополнительной очистки в следующей реакции.



Стадия 2. Метил 7-бром-5-карбамоил-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат.

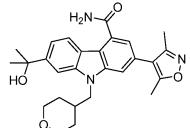
В 20 мл виалу загружали метил 7-бром-5-циано-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (46 мг, 0.108 ммоль) и K₂CO₃ (29.8 мг, 0.215 ммоль) в DMSO (2 мл). К смеси добавляли H₂O₂, 50% водный (0.198 мл, 3.23 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл) и затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, и сырое вещество растирали с CH₂Cl₂. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали под вакуумом с получением 23.3 мг (выход 48%) метил 7-бром-5-карбамоил-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. MS

(ES): $m/z = 445 [M+H^+]$; ВЭЖХ: RT = 2.500 мин. ($H_2O/MeOH$ с TFA, Chromolith ODS S5 4.6×50 мм, градиент = 4 мин, длина волны = 220 нм). Это вещество использовали без дополнительной очистки в следующей реакции.



Стадия 3. Метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат.

В 5 мл виалу загружали метил 7-бром-5-карбамоил-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (23 мг, 0.052 ммоль), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновую кислоту (10.92 мг, 0.077 ммоль) и трикалийфосфат, 2М водный (0.077 мл, 0.155 ммоль) в THF (0.5 мл). Добавляли PdCl₂(dpf)-CH₂Cl₂ аддукт (4.22 мг, 5.16 мкмоль) и барботировали N₂ через реакционную смесь в течение 1 мин. Реакцию герметично закрывали и нагревали в 80°C нагревательном блоке в течение 1.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию концентрировали и сразу очищали на колонке с силикагелем (12 г), элюируя градиентом от 100% CH₂Cl₂ до 100% EtOAc. Фракции, содержащие продукт, собирали, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением 21.8 мг (выход 91%) метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. MS (ES): $m/z = 462 [M+H^+]$; ВЭЖХ: RT = 2.490 мин. ($H_2O/MeOH$ с TFA, Chromolith ODS S5 4.6×50 мм, градиент = 4 мин, длина волны = 220 нм).

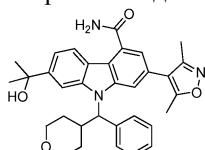


Стадия 4. 2-(3,5-Диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

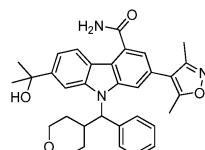
В 5 мл виалу загружали метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (21.8 мг, 0.047 ммоль) в THF (2 мл). Смесь охлаждали на -78°C бане, затем добавляли по каплям метиллитий, 1.6 М в Et₂O (0.177 мл, 0.283 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на -78°C бане в течение 1.5 ч, затем ее быстро охлаждали насыщенным водным NH₄Cl и нагревали до комнатной температуры. Смесь дважды экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои концентрировали. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем (40 г) и элюировали с градиентом от 100% CH₂Cl₂ до 5% MeOH/CH₂Cl₂. Фракции, содержащие продукт, собирали, концентрировали и высушивали с получением 10.1 мг (выход 44%) 2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества. MS (ES): $m/z = 462 [M+H^+]$; ВЭЖХ: RT = 2.265 мин. ($H_2O/MeOH$ с TFA, Chromolith ODS S5 4.6×50 мм, градиент = 4 мин, длина волны = 220 нм).

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 8.47 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.35 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.33 (dd, J=8.5, 1.5 Гц, 1H), 7.30 (d, J=1.1 Гц, 1H), 6.13-5.82 (m, 2H), 4.26 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.97 (d, J=11.1 Гц, 2H), 3.31 (td, J=11.2, 3.5 Гц, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (d, J=4.7 Гц, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.58-1.55 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H).

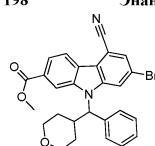
Примеры 198 и 199. 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(R)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Энантиомер А, Пример 198



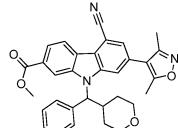
Энантиомер Б, Пример 199



Стадия 1: Метил 7-бром-5-циано-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат.

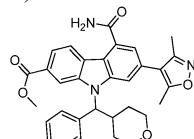
В 40 мл виалу, содержащую метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат (стадия 2 примера 182, 795 мг, 2.42 ммоль) и фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат (795 мг, 2.42 ммоль) [Orjales, A. et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 5512-5532] в THF (16 мл), добавляли Ph₃P (1.27 г, 4.83 ммоль) и DIAD (0.94 мл, 4.83 ммоль) при 0°C. Полученную в резуль-

тате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ISCO (220 г колонка, градиент от 0 до 20% EtOAc/CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения (1.02 г, 84%) в виде неочищенной смеси, которую переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ВЭЖХ RT = 3.72 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин).



Стадия 2: Метил 5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат

В 100 мл круглодонную колбу, содержащую метил 7-бром-5-циано-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (1.02 г, 2.03 ммоль) и (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновую кислоту (AOBChem, 0.43 г, 3.04 ммоль) в THF (30 мл), добавляли трикалийфосфат (2M водный, 3.0 мл, 6.08 ммоль) с получением оранжевого раствора. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.17 г, 0.20 ммоль) и N₂ барботировали через смесь в течение 4 мин. Полученную в результате реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, концентрировали и сразу очищали с использованием хроматографии на силикагеле ISCO (120 г колонка, градиент от 0% до 50% EtOAc/CH₂Cl₂). Растиранием с холодным EtOAc получали указанное в заголовке соединение (410 мг, 39%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ВЭЖХ RT = 3.52 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин).



Стадия 3: Метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 187, метил 5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (100 мг, 0.19 ммоль) преобразовывали в указанное в заголовке соединение (97 мг, 94%). ВЭЖХ RT = 2.78 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин).

Стадия 4: 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 184, метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (97 мг, 0.18 ммоль) преобразовывали в рацемический 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид (66 мг, 68%), который разделяли, применяя хиральную preparative SFC (колонка: Chiral OJ-H 25×3 см, 5 мкм; подвижная фаза: 85/15 CO₂/MeOH; скорость потока: 85 мл/мин). Более быстро элюирующий пик концентрировали с получением белого твердого вещества, которое было обозначено как Энантиомер А (30 мг, 43%). Более медленно элюирующий пик обрабатывали идентичным образом и обозначали как Энантиомер В (31 мг, 44%).

Энантиомер А (2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(R)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид): ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.43 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.22 (d, J=1.1 Гц, 1H), 6.07-5.80 (m, 2H), 5.63 (d, J=10.8 Гц, 1H), 4.06 (dd, J=11.7, 2.5 Гц, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.57 (td, J=11.9, 1.9 Гц, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.15 (d, J=10.8 Гц, 1H), 2.34 (br. s., 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (d, J=13.6 Гц, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.65 (d, J=9.4 Гц, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.03 (d, J=11.9 Гц, 1H); ЖХ/МС (M+H) = 538.4; ВЭЖХ RT = 2.59 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин); SFC RT = 15.06 мин (колонка: Chiralcel OJ-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85/15 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Энантиомер В (2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(S)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид): ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.43 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.22 (d, J=1.1 Гц, 1H), 6.08 - 5.79 (m, 2H), 5.63 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.06 (dd, J=11.8, 2.6 Гц, 1H), 3.83 (dd, J=11.8, 2.6 Гц, 1H), 3.57 (td, J=11.8, 1.9 Гц, 1H), 3.33 (td, J=11.9, 2.1

Гц, 1H), 3.15 (d, J=11.1 Гц, 1H), 2.34 (br. s., 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (d, J=13.9 Гц, 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 Гц, 1H); ЖХ/МС (M+H) = 538.4; ВЭЖХ RT = 2.59 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин); SFC RT = 17.33 мин (колонка: Chiralcel OJ-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85/15 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин). Примечание: применяя различные хиральные условия SFC (колонка: Chiral OD-H 25×3 см, 5 мкм; подвижная фаза: 60/40 CO₂/MeOH; скорость потока: 80 мл/мин) порядок элюирования был противоположным с примером 199, элюируемым первым: SFC RT = 3.55 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60/40 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин) и примером 198, элюируемым вторым: SFC RT = 13.54 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60/40 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Примеры 200-218.

Соединения в табл. 12 получали в соответствии со способами, описанными для примера 198.

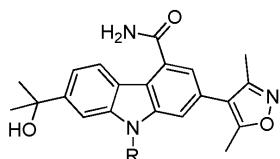
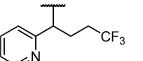
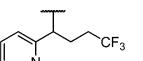
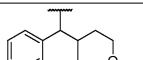
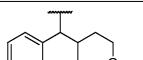
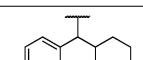
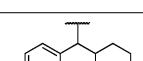
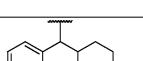
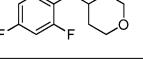
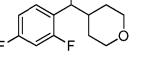


Таблица 12

Пример	R	ЖХ/МС (M+H)	ВЭЖХ RT (мин)	Методика ВЭЖХ
200 Энантиомер А		618.4	9.45	E
201 Энантиомер В		618.4	11.72	E
202 Энантиомер А		584.3	3.98	F
203 Энантиомер В		584.3	6.03	F
204 Энантиомер А		592.3	5.39	A
205 Энантиомер В		592.3	7.67	A
206 Энантиомер А		574.2	2.06	G
207 Энантиомер В		574.2	3.46	G

208 Энантиомер A		551.4	4.74	B
209 Энантиомер B		551.4	5.86	B
210 Энантиомер A		556.2	7.11	A
211 Энантиомер B		556.2	9.38	A
212 Энантиомер A		569.5	5.89	B
213 Энантиомер B		569.5	13.30	B
214 Энантиомер A		569.5	4.97	C
215 Энантиомер B		569.5	11.10	C
216 Энантиомер A		574.2	6.07	A
217 Энантиомер B		574.2	7.72	A
218		587.2	1.90	D

Условия ВЭЖХ для табл. 12:

Методика А:

Колонка: Phenomenex Lux Cellulose 2, 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 60/40 CO₂/MeOH; скорость потока: 4 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Методика Б:

Колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Методика С:

Колонка: Chiralpak IB, 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 65/35 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Методика D:

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Методика E:

Колонка: Regis Whelk-O R,R 250×4.6 мм ID, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 75/25 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

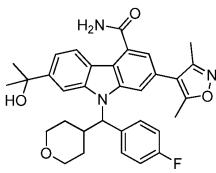
Методика F:

Колонка: Chiralcel OJ-H 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 80/20 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

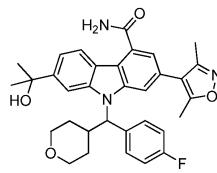
Методика G:

Колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 55/45 CO₂/(0.3% DEA в MeOH); скорость потока: 3 мл/мин; детектирование: УФ при 249 нм.

Примеры 219 и 220. 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Энантиомер А, Пример 219



Энантиомер В, Пример 220

Стадия 1: (4-Фторфенил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол.

В 40 мл виалу, содержащую магний (0.39 г, 16.1 ммоль) в THF (15 мл) медленно добавляли 4-бромтетрагидро-2Н-пиран (PharmaBlock, 1.8 мл, 16.1 ммоль), при необходимости охлажденный на водяной бане. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч и затем охлаждали на водяной бане. Медленно добавляли 4-фторбензальдегид (Aldrich, 1.2 мл, 10.7 ммоль). Полученную в результате оранжевую реакционную смесь удаляли из водяной бани и через 10 мин быстро охлаждали насыщенным NH₄Cl. Добавляли 10% раствор LiCl и смесь экстрагировали Et₂O (2×). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ISCO (80 г колонка, градиент от 0 до 50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1.12 г, 33%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.37 (dd, J=7.7, 2.4 Гц, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.37 (td, J=11.9, 2.2 Гц, 1H), 3.29 (td, J=11.8, 2.3 Гц, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.81 (tdt, J=11.6, 7.7, 3.8 Гц, 1H), 1.45 (qd, J=12.3, 4.7 Гц, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.16 (ddq, J=13.2, 3.9, 2.0 Гц, 1H); ЖХ/МС (M+H-H₂O) = 193.1;

ВЭЖХ RT = 1.65 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин).

Стадия 2: 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 198, метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат (стадия 2 примера 182) и (4-фторфенил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол преобразовывали в рацемический 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, который разделяли с помощью хиральной preparative SFC с получением Энантиомера А и Энантиомера В.

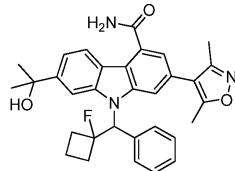
Энантиомер А: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 5.3 Гц, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.05 (br. s., 1H), 5.91 (br. s., 1H), 5.60 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.13-4.03 (m, J=3.4 Гц, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.12 (d, J=10.1 Гц, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, J=14.2 Гц, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.65 (d, J=16.4 Гц, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.06 (d, J=13.2 Гц, 1H); ЖХ/МС (M+H) = 556.4; ВЭЖХ RT = 2.59 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин); SFC RT = 8.80 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75/25 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Энантиомер В: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 5.3 Гц, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.05 (br. s., 1H), 5.91 (br. s., 1H), 5.60 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.13-4.03 (m, J=3.4 Гц, 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 Гц, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, J=14.2 Гц, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.65 (d, J=16.4 Гц, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.06 (d, J=13.2 Гц, 1H); ЖХ/МС (M+H) = 556.4; ВЭЖХ RT = 2.59 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин); SFC RT = 13.12 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75/25 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Примеры 221 и 222. 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(1-фторцикlobутил)(фенил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Энантиомер А, Пример 221



Энантиомер В, Пример 222

Стадия 1: (1-Фторцикlobутил)(фенил)метанон

Суспензию Accufluor™ NFTh (Aldrich, 50% на оксиде алюминия, 6.03 г, 9.36 ммоль) и циклобутил(фенил)метанона (0.75 г, 4.68 ммоль) [Bauser, M. et al. PCT Int. Appl., 2005, WO2005039569] в MeOH

(46.8 мл) разделяли между двумя 40 мл виалами под давлением и перемешивали на протяжении ночи при 70°C. Добавляли дополнительный Accufluor™ NFTl (2.0 г) и продолжали нагревание на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, затем сливали с осадка и концентрировали. Добавляли CH₂Cl₂, и не растворившееся вещество отфильтровывали. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным NaCl, затем высушивали Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого указанного в заголовке соединения (600 мг, 72%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, 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 Гц), 1.74 (1H, tdd, J=11.2, 8.9, 8.9, 2.3 Гц).

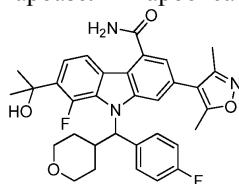
Стадия 2: 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(1-фторциклогексил)(фенил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид.

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 198, метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилат (стадия 2 примера 182) и (1-фторциклогексил)(фенил)метанон преобразовывали в рацемический 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(1-фторциклогексил)(фенил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, который разделяли с помощью хиральной препаративной SFC с получением Энантиомера А и Энантиомера В.

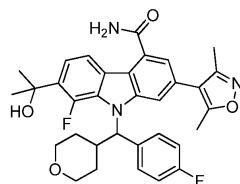
Энантиомер А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.37 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.35-7.23 (m, 6H), 7.21 (br s, 1H), 6.59-6.46 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 5H), 2.04 (d, J=6.8 Гц, 5H), 1.69 (br s, 6H); ЖХ/МС (M+H) = 526.5; SFC RT = 5.28 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Энантиомер В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.37 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.43 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.29 (br s, 6H), 7.21 (br s, 1H), 6.60-6.44 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 5H), 2.03 (br s, 5H), 1.69 (br s, 6H); ЖХ/МС (M+H) = 526.5; SFC RT = 14.56 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75/25 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Примеры 223 и 224. 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

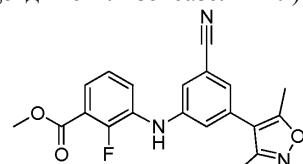


Энантиомер А, Пример 223



Энантиомер В, Пример 224

Стадия 1: Метил 3-((3-циано-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)-2-фторбензоат.



Смесь метил 3-бром-2-фторбензоата (5.20 г, 22.33 ммоль), 3-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензонитрила (5 г, 23.45 ммоль), предкатализатора 2-ого поколения XPHOS (260 мг, 0.330 ммоль) и Cs₂CO₃ (21.83 г, 67.0 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли в 25 мл колбу с завинчивающейся крышкой. Азот барботировали через смесь в течение нескольких минут и затем ее герметично закрывали крышкой с диафрагмой, откачивали и продували азотом несколько раз. Далее смесь нагревали до температуры 110°C. Через 16 ч добавляли предкатализатор 2-ого поколения XPHOS (100 мг, 0.127 ммоль) и продолжали нагревание при 110°C на протяжении ночи. Через 40 ч добавляли метил 3-бром-2-фторбензоат (2 г, 8.58 ммоль) и продолжали нагревание при 110°C на протяжении ночи. Анализ ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь выпаривали досуха и разбавляли 50 мл этилацетата и 50 мл MeOH, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали EtOAc/DCM (0-100%) до метил 3-((3-циано-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)-2-фторбензоата (7.5 г, 20.53 ммоль, выход 92%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

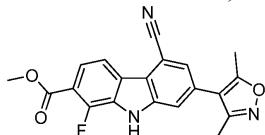
ЖХ/МС: Waters Acuity BEH C18 2×50 мм 1.7 мкм (1.5 мин градиент) 0-100% B.

Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 1 мкл. Температура печи = 40°C.

Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.24 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 366.25.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.65 (s, 1H), 7.64 (td, J=7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (ddd, J=7.9, 6.4, 1.8 Гц, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Стадия 2: Метил 5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-фтор-9Н-карбазол-2-карбоксилат.



Смесь метил 3-((3-циано-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)-2-фторбензоата (7.5 г, 20.53 ммоль), Pd(OAc)₂ (0.922 г, 4.11 ммоль) и K₂CO₃ (0.567 г, 4.11 ммоль) в пивалевой кислоте (103 мл) нагревали до 110°C с барботированием воздуха через раствор в течение 24 ч. Добавляли Pd(OAc)₂ (0.922 г, 4.11 ммоль) в пивалевой кислоте (103 мл) и продолжали нагревание при 110°C с барботированием воздуха через раствор в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и высушивали под высоким вакуумом. Сырой продукт суспендировали в 40 мл THF/MeOH и фильтровали. Добавляли 30 г силикагеля, выпаривали на роторном испарителе, хроматографировали с использованием картриджа с твердыми частицами на 330 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали с градиентом EtOAc/DCM (0-100%) с получением метил 5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-фтор-9Н-карбазол-2-карбоксилата (2.86 г, 8.87 ммоль, выход 38.3%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: Waters Acquity BEH C18 2×50 мм 1.7 мкм (1.5 мин градиент) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 1 мкл. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.28 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 364.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.80 (dd, J=8.4, 6.4 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

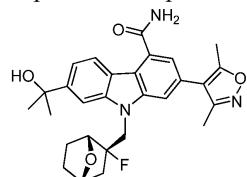
Стадия 3: 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 198, метил 5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-фтор-9Н-карбазол-2-карбоксилат и (4-фторфенил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол преобразовывали в рацемический 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-9-[(4-фторфенил)(оксан-4-ил)метил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, который разделяли с помощью хиральной preparative SFC с получением Энантиомера А и Энантиомера В.

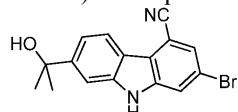
Энантиомер А: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.10 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.52-7.33 (m, 3H), 7.25-7.06 (m, 2H), 6.06 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 4H), 2.16 (br. s., 3H), 1.90 (d, J=12.5 Гц, 2H), 1.67 (d, J=5.4 Гц, 6H), 1.54 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 2H), 1.25 (d, J=12.8 Гц, 2H), 0.88 (br. s., 2H). ЖХ/МС: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм 1.7 мкм (3 мин градиент) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 50°C. Растворитель А: 5% ACN - 95% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 95% ACN - 15% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.73 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 574.2; SFC RT = 7.69 мин (колонка: Chiralpak IB, 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 65/35 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Энантиомер В: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.10 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.52-7.33 (m, 3H), 7.25-7.06 (m, 2H), 6.06 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 4H), 2.16 (br. s., 3H), 1.90 (d, J=12.5 Гц, 2H), 1.67 (d, J=5.4 Гц, 6H), 1.54 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 2H), 1.25 (d, J=12.8 Гц, 2H), 0.88 (br. s., 2H). ЖХ/МС: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм 1.7 мкм (3 мин градиент) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 50°C. Растворитель А: 5% ACN - 95% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 95% ACN - 15% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.73 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 574.3; SFC RT = 8.42 мин (колонка: Chiralpak IB, 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 65/35 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 225. rel-2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-{{[1R,2S,4S]-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}метил}-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-Бром-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил



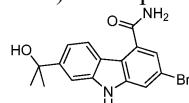
Раствор метил 7-бром-5-циано-9Н-карбазол-2-карбоксилата (3 г, 9.11 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) в круглодонной колбе, снабженной мембранный, охлаждали на бане до -78°C и обрабатывали по каплям с помощью шприца метиллитием, 3М в диэтиксиметане (18.23 мл, 54.7 ммоль) и затем перемешивали на бане при -78°C в течение 1 ч. Смесь быстро охлаждали метанолом, выливали в водный насы-

щенный NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Промывали водой и рассолом и концентрировали с получением 2-бром-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (2.95 г, 8.96 ммоль, выход 98%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ: RT = 2.96 мин; (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 4 мл/мин. Объем пробы = 10 мкл. Длина волны = 220. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA).

ЖХ/МС: RT = 0.96 мин; (ES): m/z (M+H-H₂O)⁺ = 311.1, 313.1 (колонка: Waters Acuity SDS. Колонка: ВЕН C18 2.1×50 мм 1.7 мкм (1.6 мин градиент) 2-98% В. Скорость потока = 0.8 мл/мин. Растворитель А: H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: ацетонитрил - 0.1% TFA).

Стадия 2. 2-Бром-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

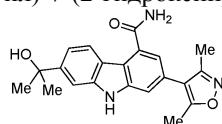


Раствор 2-бром-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбонитрила (1.5 г, 4.56 ммоль) в DMSO (15 мл) обрабатывали K₂CO₃ (1.889 г, 13.67 ммоль), и полученную в результате смесь охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли 50% водный H₂O₂ (8.38 мл, 137 ммоль) по каплям с получением очень густой смеси и перемешивали на бане (добавляли еще 5 мл DMSO) в течение 20 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как анализ ВЭЖХ показал завершение реакции, эту смесь разбавляли водой, и полученную в результате суспензию перемешивали в течение нескольких минут. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой и концентрировали с получением желто-оранжевого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ: RT = 1.697 мин; (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 4 мл/мин. Объем пробы = 10 мкл. Длина волны = 220. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA). ЖХ/МС: RT = 0.69 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 347.2, 349.1 (колонка: Waters Acuity SDS. Колонка: ВЕН C18 2.1×50 мм 1.7 мкм (1.6 мин градиент) 2-98% В. Скорость потока = 0.8 мл/мин. Растворитель А: H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: ацетонитрил - 0.1% TFA).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.27 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.64 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.44 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.29 (dd, J=8.6, 1.5 Гц, 1H), 1.62 (s, 6H).

Стадия 3. 2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Смесь 2-бром-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (1.5 г, 4.32 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (1.446 г, 6.48 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в большой виале продували струей азота и затем обрабатывали 2M водным трикалийфосфатом (6.48 мл, 12.96 ммоль) и PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ аддуктом (0.353 г, 0.432 ммоль). Виалу закрывали крышкой с мембранией и откачивали и продували азотом 3 раза и затем нагревали в нагревательном блоке при 80°C в течение 3 ч, пока анализ с помощью ЖХ/МС не показал завершение реакции. Охлаждали до комнатной температуры, и реакционный раствор сразу загружали на предколонку с силикагелем. Хроматографировали на 40 г колонке с силикагелем ISCO Companion и элюировали этилацетатом (100%) с получением 2.2 г темного твердого вещества, которое растирали DCM и фильтровали и прополоскивали DCM с получением 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (1.30 г, 3.58 ммоль, выход 83%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ВЭЖХ: RT = 1.798 мин; (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм (градиент 4 мин) 0-100% В. Скорость потока = 4 мл/мин. Объем пробы = 10 мкл. Длина волны = 220 нм. Температура печи = 40°C. Растворитель А: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA). ЖХ/МС: RT = 0.80 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 364.3 (колонка: Waters Acuity SDS: ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, водный MeCN/NH₄OAc, 1 мин градиент, детектирование при 220 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

Стадия 4. rel-(1R,2R,4R)-метил 2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилат.



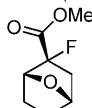
К перемешанной смеси фурана (7.00 мл, 96 ммоль) и метил 2-фторакрилата (6.00 мл, 54.8 ммоль)

добавляли иодид цинка (1.475 мл, 21.91 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в нагревательном блоке в течение 3 дней. Смесь разбавляли 120 мл EtOAc и последовательно промывали водой, полунасыщенным раствором Na₂S₂O₃, водой, затем рассолом. Высушивали над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали с получением rel-(1R,2R,4R)-метил 2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилата (2.30 г, 13.36 ммоль, выход 24.40%) в виде смеси 3:1 эндо/экзоизомеров.

Эндоизомер: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.74-6.66 (m, 1H), 6.43 (dt, J=5.9, 1.7 Гц, 1H), 5.79-5.58 (m, 1H), 5.33 (dd, J=13.1, 3.2 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (td, J=12.2, 4.6 Гц, 1H), 1.61 (dd, J=19.9, 12.5 Гц, 1H).

Экзоизомер: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.60 (dt, J=5.9, 1.5 Гц, 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 Гц, 1H), 2.12 (d, J=2.3 Гц, 1H).

Стадия 5. rel-(1R,2R,4S)-метил 2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



К перемешанному раствору метил 2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилата (3:1 эндо/экзо смесь) (2.30 г, 13.36 ммоль) в EtOAc (60 мл) добавляли 10% Pd/C (0.64 г, 13.36 ммоль) и гидрировали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 24 ч. Отфильтровывали Pd катализатор через 4 мкм поликарбонатную пленку и прополоскивали DCM. Фильтрат концентрировали с получением rel-(1R,2R,4S)-метил 2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (2.10 г, 12.06 ммоль, выход 90%) в виде 3:1 эндо/экзосмеси.

Эндоизомер: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.72-4.64 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.1 Гц, 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).

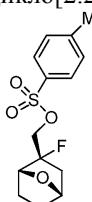
Экзоизомер: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.13-4.91 (m, 1H), 4.75 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (dd, J=16.6, 13.6 Гц, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 4H).

Стадия 6. rel-((1R,2S,4S)-(2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метанол



Раствор метил 2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (3:1 эндо/экзосмесь) (0.50 г, 2.87 ммоль) в THF (10.0 мл) в атмосфере азота охлаждали на ледяной бане и обрабатывали 2M LiAlH₄/THF (7.18 мл, 14.35 ммоль) по каплям на протяжении 10 мин. Полученную в результате смесь перемешивали на ледяной бане 1 ч и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении ночи. При охлаждении на охлаждающей ледяной бане реакцию останавливали медленным добавлением 15 г декагидрата сульфата натрия и затем целита. Разбавляли 60 мл простого эфира и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали и прополоскивали простым эфиром и фильтрат концентрировали с получением rel-((1R,2S,4S)-(2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метанола в виде 3:1 эндо/экзосмеси. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7. rel-(1R,2R,4S)-(2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат



К раствору (2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метанола (0.474 г, 3.24 ммоль) и пиридина (2.62 мл, 32.4 ммоль) в DCM (2.60 мл) добавляли Ts-Cl (2.349 г, 12.32 ммоль) и прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи.

Реакционную смесь разбавляли 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×40 мл) и промывали рассолом (1×20 мл). Экстракти высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали, и остаток очищали на 12 г колонке с силикагелем ISCO (гексаны/EtOAc, от 0 до 100% 15 мин градиент, затем до 100% в течение 5 мин) с получением главного эндоизомера rel-(1R,2R,4S)-(2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (296 мг, 0.986 ммоль, выход 30.4%). ВЭЖХ: RT= 2.272 мин (колонка Chromolith SpeedROD 4.6×50 мм, 10-90% водный метанол на протяжении 4 мин, содержащий 0.1% TFA, 4 мл/мин, детектирование при 220 нм). ВЭЖХ: RT= 0.91 мин; (Waters Acquity SDS: BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, водный MeCN/NH₄OAc, 1 мин градиент, детектирование при 220 нм). LC/MS: M+H = 301.2.

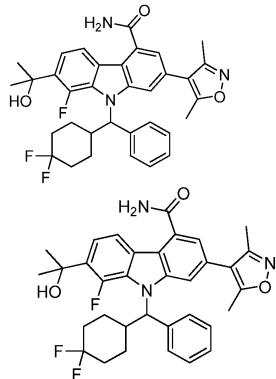
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.84-7.77 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.1 Гц, 2H), 4.53 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.38 (d, J=5.0 Гц, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.07 (d, J=2.6 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.56 (d, J=8.2 Гц, 1H).

Стадия 8. rel-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-{{[(1R,2S,4S)-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид

К перемешанной смеси 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (стадия 3) (60 мг, 0.165 ммоль) и rel-((1R,2S,4S)-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (стадия 7) (55.0 мг, 0.182 ммоль) в DMF (1.00 мл) добавляли Cs₂CO₃ (161 мг, 0.495 ммоль) и нагревали до 100°C в нагревательном блоке в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 17-57% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя с получением rel-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-{{[(1R,2S,4S)-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (39.4 мг, 0.080 ммоль, выход 48.5%). ЖХ/МС: (M+H)⁺ = 492.2; ЖХ/МС: RT = 1.43 мин; (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.31 (d, J=4.4 Гц, 1H), 2.50 (br. s., 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.8 Гц, 1H), 1.53 (s, 6H).

Примеры 226 и 227. 9-[(4,4-Дифторциклогексил)(фенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Энантиомер А, Пример 226

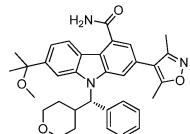
Энантиомер В, Пример 227

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 223, метил 5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-фтор-9Н-карбазол-2-карбоксилат и (4,4-дифторциклогексил)-(фенил)метанол преобразовывали в рацемический 9-[(4,4-дифторциклогексил)(фенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, который разделяли с помощью хиральной препаративной SFC с получением Энантиомера А и Энантиомера В.

Энантиомер А: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.09 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 1H), 6.10 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 4H), 2.16 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 3H), 1.94 (br. s., 2H), 1.76 (br. s., 1H), 1.67 (d, J=13.8 Гц, 6H), 1.55 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 2H), 1.27 (d, J=10.8 Гц, 2H), 1.18 (br. s., 1H). ЖХ/МС: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм (3 мин градиент) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 50°C. Растворитель А: 5% ACN - 95% H₂O -0.1% TFA. Растворитель В: 95% ACN -15% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.95 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 590.3; SFC RT = 12.58 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Энантиомер В: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.09 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 1H), 6.10 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 4H), 2.16 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 3H), 1.94 (br. s., 2H), 1.76 (br. s., 1H), 1.67 (d, J=13.8 Гц, 6H), 1.55 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 2H), 1.27 (d, J=10.8 Гц, 2H), 1.18 (br. s., 1H). ЖХ/МС: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм (3 мин градиент) 0-100% В. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 50°C. Растворитель А: 5% ACN - 95% H₂O -0.1% TFA. Растворитель В: 95% ACN - 15% H₂O -0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.95 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 590.3; SFC RT = 16.11 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

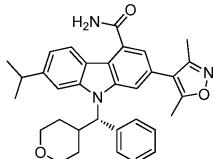
Пример 228. 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-метоксипропан-2-ил)-9-[(S)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Раствор (S)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (пример 199) (20 мг, 0.037 ммоль) в метаноле (3 мл) обрабатывали 0.5 мл TFA и перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Анализ ВЭЖХ показал практически завершение реакции. Смесь концентрировали на роторном испарителе, остаток растворяли в метаноле, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-85% В на протяжении 20 мин, затем 7-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Получали 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-метоксипропан-2-ил)-9-[(S)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид (15 мг, 0.027 ммоль, выход 72.4%). ЖХ/МС: (M+H)⁺ = 552.3; ЖХ/МС: RT = 1.74 мин; (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.60 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.33 (t, J=7.4 Гц, 2H), 7.27-7.13 (m, 4H), 5.90 (d, J=10.8 Гц, 1H), 3.90 (d, J=7.7 Гц, 1H), 3.72 (d, J=10.1 Гц, 1H), 3.52 (t, J=11.1 Гц, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.99 (br. s., 3H), 2.43 (br. s., 3H), 2.30 (br. s., 3H), 1.82 (d, J=12.5 Гц, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.92 (d, J=12.1 Гц, 1H).

Пример 229. 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(S)-оксан-4-ил(фенил)метил]-7-(пропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Раствор (S)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамида (пример 199) (25 мг, 0.046 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали триэтилсиланом (0.074 мл, 0.465 ммоль) и TFA (0.036 мл, 0.465 ммоль) и полученный в результате светло-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривали на роторном испарителе, остаток растворяли в 2 мл метанола и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-85% В на протяжении 20 мин, затем 7-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарителя. Получали 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9-[(S)-оксан-4-ил(фенил)метил]-7-(пропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид (23 мг, 0.044 ммоль, выход 94%). ЖХ/МС: (M+H)⁺ = 522.3; ЖХ/МС: RT = 2.103 мин; (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Гц, 4H), 7.33 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.09 (br. s., 1H), 5.86 (d, J=11.1 Гц, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.72 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.52 (t, J=11.3 Гц, 1H), 3.38 (br. s., 1H), 3.24 (t, J=11.6 Гц, 1H), 2.45 (br. s., 4H), 2.27 (br. s., 3H), 1.81 (d, J=10.8 Гц, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.33 (br. s., 6H), 1.26 (d, J=13.1 Гц, 1H), 0.91 (d, J=12.8 Гц, 1H).

Примеры 230 и 231. 2-(Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[4,4,4-трифтор-1-фенилбутил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Энантиомер А, Пример 230



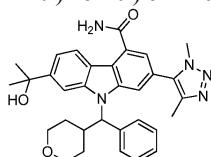
Энантиомер В, Пример 231

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 223, метил 5-циано-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-фтор-9Н-карбазол-2-карбоксилат и 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1-ол преобразовывали в рацемический 2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[4,4,4-трифтор-1-фенилбутил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид, который разделяли с помощью хиральной препаративной SFC с получением Энантиомера А и Энантиомера В.

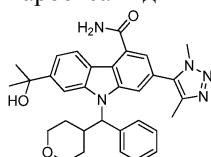
Энантиомер А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.16 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 2H), 7.26 (d, J=7.7 Гц, 3H), 6.50 (br. s., 1H), 2.48-2.02 (m, 8H), 1.73 (br. s., 2H), 1.55 (br. s., 8H). ЖХ/МС: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм (3 мин градиент) 0-100% B. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 50°C. Растворитель А: 5% ACN - 95% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 95% ACN - 15% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.90 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 568.2; SFC RT = 7.67 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Энантиомер В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.16 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 2H), 7.26 (d, J=7.7 Гц, 3H), 6.50 (br. s., 1H), 2.48-2.02 (m, 8H), 1.73 (br. s., 2H), 1.55 (br. s., 8H). ЖХ/МС: ЖХ/МС: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм (3 мин градиент) 0-100% B. Скорость потока = 1 мл/мин. Объем пробы = 3 мкл. Температура печи = 50°C. Растворитель А: 5% ACN - 95% H₂O - 0.1% TFA. Растворитель В: 95% ACN - 15% H₂O - 0.1% TFA. ЖХ/МС: RT = 1.90 мин; (ES): m/z (M+H)⁺ = 568.2; SFC RT = 11.45 мин (колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 70/30 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

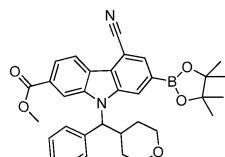
Примеры 232 и 233. 2-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид



Энантиомер А, Пример 232

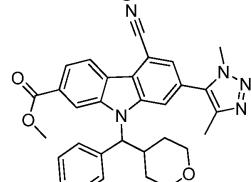


Энантиомер В, Пример 233



Стадия 1: Метил 5-циано-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолане-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат

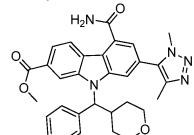
В 40 мл виалу под давлением, содержащую метил 7-бром-5-циано-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (190 мг, 0.377 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (Aldrich, 192 мг, 0.755 ммоль) и ацетат калия (111 мг, 1.132 ммоль) в диоксане (3 мл), добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (15.41 мг, 0.019 ммоль) и барботировали N₂ через смесь в течение 1 мин. Полученную в результате реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2.5 ч, концентрировали и сразу очищали с использованием хроматографии на силикагеле ISCO (40 г колонка, градиент от 0% до 100% EtOAc/CH₂Cl₂). Концентрированием получали продукт (211 мг, 102%) в виде не совсем белого пенистого твердого вещества. ВЭЖХ RT = 3.251 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% B на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин).



Стадия 2: Метил 5-циано-7-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат

В 40 мл виалу под давлением, содержащую метил 5-циано-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (200 мг, 0.363 ммоль), 5-иодо-1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол (162 мг, 0.727 ммоль) [Bunnage, M.E. et al. PCT International publication number WO 2011/138751 A2] и K₂CO₃ (151 мг, 1.09 ммоль) в диоксане (9 мл) и воде (0.9 мл), добавляли Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (14.84 мг, 0.018 ммоль) и барботировали N₂ через смесь в течение 1 мин. Полученную в результате реакционную смесь нагревали при 80°C в течении 1 ч, концентрировали и сразу очищали с использованием хроматографии на силикагеле ISCO (40 г колонка, градиент от 0% до 100% EtOAc/CH₂Cl₂). Пробирки, содержащие продукт, соединяли с 5-иодо-1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазолом, собирали (225.9 мг) с получением не совсем белого твердого вещества. ВЭЖХ RT = 3.273 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6 × 50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин). ЖХ/МС (M+H) = 520.1.



Стадия 3: Метил 5-карбамоил-7-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат

В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 187, метил 5-циано-7-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (225 мг, 0.433 ммоль) преобразовывали в указанное в заголовке соединение (58 мг, 25%). ВЭЖХ RT = 2.558 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин). ЖХ/МС (M+H) = 538.4.

Стадия 4: 2-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид В соответствии со способом, аналогичным описанному для примера 184, метил 5-карбамоил-7-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат (57 мг, 0.106 ммоль) преобразовывали в рацемический 2-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(R)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид (41.3 мг, 68%), 38 мг которого разделяли с использованием хиральной препаративной SFC (колонка: Chiral OD-H 25×3 см, 5 мкм; подвижная фаза: 60/40 CO₂/MeOH; скорость потока: 80 мл/мин). Более быстро элюируемый пик концентрировали с получением белого твердого вещества, которое было обозначено как Энантиомер А (18.9 мг, 47.7%). Более медленно элюируемый пик обрабатывали идентичным образом и обозначали как Энантиомер В (15.4 мг, 39.3%).

Энантиомер А: ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=8.3 Гц, 1Н), 7.92 (s, 1Н), 7.43 (d, J=7.5 Гц, 2Н), 7.40-7.28 (m, 5Н), 7.26 (d, J=1.1 Гц, 1Н), 6.11-5.84 (m, 2Н), 5.65 (d, J=10.8 Гц, 1Н), 4.10-4.03 (m, 1Н), 3.87-3.75 (m, 4Н), 3.57 (td, J=11.8, 1.9 Гц, 1Н), 3.33 (td, J=11.8, 1.9 Гц, 1Н), 3.14 (d, J=11.1 Гц, 1Н), 2.27 (s, 3Н), 2.12 (d, J=13.0 Гц, 1Н), 1.89 (s, 1Н), 1.72 (s, 6Н), 1.68-1.60 (m, 1Н), 1.43-1.31 (m, 1Н), 1.03 (d, J=12.5 Гц, 1Н); ЖХ/МС (M+H) = 538.4; ВЭЖХ RT = 2.302 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин); SFC RT = 6.779 мин (колонка: Chiral OJ-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80/20 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Энантиомер В: ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=8.3 Гц, 1Н), 7.92 (s, 1Н), 7.43 (d, J=7.5 Гц, 2Н), 7.40-7.28 (m, 5Н), 7.26 (br. s., 1Н), 6.08-5.84 (m, 2Н), 5.65 (d, J=10.0 Гц, 1Н), 4.06 (dd, J=11.5, 2.6 Гц, 1Н), 3.88-3.77 (m, 4Н), 3.57(td, J=11.9, 1.9 Гц, 1Н), 3.37-3.28 (m, 1Н), 3.14 (d, J=11.4 Гц, 1Н), 2.27 (s, 3Н), 2.12 (d, J=13.6 Гц, 1Н), 1.88 (s, 1Н), 1.72 (s, 6Н), 1.69-1.60 (m, 1Н), 1.42-1.32 (m, 1Н), 1.03 (d, J=12.8 Гц, 1Н); ЖХ/МС (M+H) = 538.4; ВЭЖХ RT = 2.307 мин (колонка: Chromolith ODS S5 4.6×50 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент: 0-100% В на протяжении 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин); SFC RT = 8.030 мин (колонка: Chiral OJ-H 250×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80/20 CO₂/MeOH; скорость потока: 2 мл/мин).

Оценка биологической активности

Приведенные в качестве примеров соединения были испытаны на ингибирование активности BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT. Методики эксперимента и результаты представлены ниже.

Клонирование, экспрессия и очистка бромодоменов человека для анализа теплового сдвига (TSA)

Рекомбинантные клоны ДНК, кодирующие бромодомены человеческих белков, были оптимизированы для экспрессии в E.coli, химически синтезированы (GenScript, Piscataway NJ) и вставлены в модифицированный вектор экспрессии pET28 для конструирования протеазы вируса просветления жилок турнепса (TVMV), расщепляющей N-концевые слитые гексагистидиновые слияния. За ненативными аминокислотами (MGSSHHHHSSGETVRFQSM) сразу следовали бромодоменные белки с аминокислотными последовательностями (с последующими дополнениями, рекомендованными из и пронумерованными в соответствии с Uniprot Knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) следующим об-

разом:

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), O60885-1; 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; BRDI(556-688), Q95696-1; BRD7(129-236), Q9NP11-1; 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), Q15164-1; TRIM28(619-805), Q13263-1; BRWD3(1295-1443), Q6RI45-1; TAF1(1377-1503), TAF1(1501-1635), P21675-1; TAF1L(14O2-1522), TAF1L(1523-1654), Q8IZX4-1; ASH1L(2433-2564), Q9NR48-1; PB1(43-156), PB1(178-291), PB1(388-494), PB1(645-766), PB1(773-917), Q86U86-1; SMARCA2(1367-1511), P51531-1; SMARCA2(1367-1493), P51531-2.

Рекомбинантные векторы были трансформированы в *E. coli* BL21 (DE3). Трансформированные клетки культивировали в 1 л среды TB (Terrific Broth) в 2,5 л колбах шейкера Thomson Ultra Yield при 37°C, 230 оборотов в минуту и, при плотности клеток OD600 нм = 1,0, индуцировали с 0,5 mM IPTG и инкубировали в шейкере при 20°C в течение 16-18 ч. Клеточный осадок собирали путем осаждения и лизировали обработкой ультразвуком в буфере, содержащем 0,1 мг/мл лизоцима. Каждый образец очищали путем осаждения, и супернатант наносили на колонку для аффинной хроматографии HisTrap (GE Healthcare Life Sciences). Колонку промывали и затем элюировали градиентом имидазола. Белковые фракции пика, содержащие белок-бромодомен, объединяли, концентрировали и белок дополнительно очищали с помощью эксклюзионной хроматографии на колонке Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences), уравновешенную конечным буфером хранения (20 mM Tris -HCl pH 8,0, 200 mM NaCl, 5% глицерина, 2 mM DTT). Фракции пика SEC, содержащие очищенный белок 2-5 мг/мл, собирали, и общее количество разделяли на аликовты, быстро замораживали в жидкое азоте и хранили при -80°C.

Клонирование, экспрессия и очистка биотинилированных бромодоменов человека для анализа TR-FRET

Рекомбинантные клоны ДНК, кодирующие бромодомены человека BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT оптимизировали для экспрессии в *E.coli*, химически синтезировали (GenScript, Piscataway NJ) и вставляли в модифицированный вектор экспрессии pET28 для конструирования протеазы просветления жилок турнепса (TVMV), расщепляющей N-концевые гексагистидиновые слияния, за которым следует сайт-специфический мотив биотинилирования, распознаваемый биотин лигазой *E.coli* (BirA). За ненативными аминокислотами (MGSSHHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAQKIEWHEDTGHM) сразу следовали конструкции бромодомена BRD4 с аминокислотными последовательностями (с последующими BRD4 дополнениями, рекомендованными из и пронумерованными в соответствии с Uniprot Knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) следующим образом: BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), BRD4(1-477), O60885-1. Каждый из рекомбинантных векторов совместно трансформировали в *E.coli* BL21 STAR (DE3) вместе с плазмидой, кодирующей BirA под селекцией хлорамфениколом. Трансформированные клетки культивировали при 37°C в 2,5 л колбах шейкера Thomson Ultra Yield, содержащих 1 л M9-CAS среды (Teknova) с добавлением 40 мкг/мл канамицина, 35 мкг/мл хлорамфеникола и 100 мкМ биотина. При плотности клеток, соответствующей OD600 нм = 0,6, культуры индуцировали 0,5 mM IPTG и инкубировали в шейкере в течение дополнительных 20 ч при 20°C. Клеточный осадок собирали путем осаждения и лизировали обработкой ультразвуком в буфере, содержащем 0,1 мг/мл лизоцима. Каждый образец очищали путем осаждения и супернатант наносили на колонку аффинной хроматографии HisTrap. Колонку промывали и затем элюировали с градиентом имидазола. Белковые фракции пика, содержащие белок-бромодомен, объединяли и инкубировали в течение 18 ч при 4°C с очищенной протеазой His-TVMV (массовое соотношение 1:15 TVMV : белок BRD4). Образец переносили в буфер с малым содержанием имидазола и пропускали через колонку HisTrap для захвата расщепляемой гистидиновой метки His-tag и фермента His-TVMV. Проточный белок в колонке HisTrap дополнительно очищали и переносили в конечный буфер для хранения (PBS pH 7,0, 5% глицерин, 1 mM DTT) с помощью эксклюзионной хроматографии на колонке Superdex 200. Для повышения чистоты белки BRD4 (1-477) и BRD4 (44-460) подвергали дополнительной стадии очистки с помощью катионообменной хроматографии перед эксклюзионной хроматографией. Практически, количественное монобиотинилирование (+226 Da) каждого белка было подтверждено масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением конечного образца. Очищенные образцы разделяли на аликовты, быстро замораживали в жидкое азоте и хранили при -80°C.

Анализ методом резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TP-FRET)

Связывание соединений с бромодоменом BRD4 (44-168), BRD4 (333-460) и BRD4 (1-477 или 44-460) определяли с помощью анализа связывания методом резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (1), который измеряет связывание флуоресцентно меченой тест-молекулы с бромодомен-содержащим белком. Бромодомен-содержащий белок, флуоресцентную тест-молекулу (или биотинилированный гистоновый пептид, или флуоресцентно меченую маленькую молекулу) и дозависимое тестируемое соединение инкубировали вместе для достижения термодинамического равновесия. В

отсутствие тестируемого соединения бромодомен и малая молекула связывались, что приводило к интенсивному флуоресцентному сигналу. В присутствии достаточной концентрации ингибитора, это объединение нарушалось, что приводило к потере резонансного переноса энергии флуоресценции.

Все компоненты анализа растворяли в буферной композиции 20 mM Hepes, pH 7,5, 150 mM NaCl, 5 mM DTT, 0,005% Tween 20 и 100 мкг/мл BSA для BRD4 (1-477 и 44-460). Конечные концентрации бромодомен-содержащих белков были 1,6 нМ BRD4 (44-168), 1 нМ BRD4 (333-460) и 1 нМ BRD4 (1-477 или 44-460), и флуоресцентной тест-молекулы составляли 100, 50 и 7,5 нМ соответственно. Все белки были биотинилированы. Стрептавидин, помеченный криптоматом тербия (Cisbio SA-TB), использовали в качестве детектора и предварительно смешивали с бромодомен-содержащим белком при конечной концентрации 0,2 нМ. В некоторых случаях для BRD4 (44-460), в качестве детектора использовали анти-His криптомат тербия. 7,5 нл дозозависимого тестируемого соединения или носителя dmso (0,0375%) предварительно помещали в черный 384-луночный планшет Corning и в планшет добавляли 10 мкл каждого из бромодомена/проявляющего реагента и флуоресцентного низкомолекулярного раствора, и реакционную смесь инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Планшеты затем читали на планшет-ридере EnVision ($\lambda_{ex} = 340$ нм, акцептор $\lambda_{Em} = 520$ нм и донор $\lambda_{Em} = 615$ нм, зеркало LANCE D400). Измерения интенсивности флуоресценции с временным разрешением были сделаны при обоих излучениях, а соотношение акцептора/донора рассчитывали и использовали для анализа данных. Все данные были нормализованы к среднему из 16 высоких лунок с носителем и 8 низких эталонных контрольных лунок, а затем использовали подбор кривой с четырьмя параметрами по точкам: $Y=a+((b-a)/(1+(10x/10c)d)$, где 'a' представляет собой минимум, 'b' представляет собой угол наклона кривой, 'c' представляет собой IC₅₀ и 'd' представляет собой максимум. Пептид гистона: приобретен у GenScript. H4K5K8K12K16 Биотин-AHA-SRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKV.

Использованная флуоресцентно-меченая малая молекула представляла собой ингибитор BRD4, известный в данной области техники:

1. F. Degorce, A. Card, S. Soh, E. Trinquet, G. P. Knapik and B. Xie, HTRF: A technology tailored for drug discovery - a review of theoretical aspects and recent applications. Current Chemical Genomics (2009) 3, 22-32.

Анализ методом теплового сдвига

Влияние связывания соединения на термическую стабильность бромодоменов измеряли с использованием прибора для проведения ПЦР в режиме реального времени BioRad CFX путем мониторинга усиления флуоресценции внешнего образца (Sypro orange), как он связывается преимущественно с неструктурированным белком. Реакции развертывания проводили в 384-луночном планшете в объеме 4 мкл с 2-8 мкМ белка, содержащего бромодомен, 1-2% (объемное содержание) DMSO в буфере, содержащем 10 mM HEPES, pH 7,4, 500 mM NaCl. Краситель Sypro orange был добавлен в разведении 1:500. Концентрации соединения варьировались от 1,6 до 100 мкМ. Реакции развертывания контролировали сначала уравновешиванием прибора при 25°C в течение 2,4 с, а затем увеличивая температуру с шагом 0,5°C от 25 до 95°C с 60 с равновесным состоянием перед чтением при каждой температуре. Фильтры возбуждения и эмиссии для красителя Sypro orange были установлены для FRET в диапазоне возбуждения 450-490 нм и диапазоне эмиссии 560-580 нм. Температуру серединной точки определяли путем расчета точки перегиба с использованием второй производной. Наблюдаемые температурные сдвиги были записаны как разница между средней точкой между эталонной лункой, содержащей белок с dmso, но без лиганда, и лункой, содержащей белок с соединением. Анализ методом теплового сдвига является биофизическим методом, который сравнивает температуру перехода с развертыванием белка, полученную в присутствии и в отсутствие лиганда (1). Как правило, флуоресцентный краситель используется для мониторинга развертывания белка, когда белок нагревают. В процессе развертывания гидрофобные области белка раскрываются, что приводит к увеличению связывания с красителем и увеличению интенсивности флуоресценции. Средняя точка перехода с развертыванием белка определяется как Tm. Лиганд, который связывается с белком, вызывает увеличение термической стабильности белка, тем самым увеличивая Tm, пропорционально как концентрации лиганда, так и его связывающей способности.

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;

2. M.D. Cummings, M. A. Farnum, M. I. Nelen, Universal screening methods и application of ThermoFluor. J. Biomol. Screen 11 (2006) 854-863.

HCS анализ MYC (одновременный многопараметрический анализ MYC)

Для анализа брали опухолевые клетки в полной ростовой среде RPMI (Gibco, 11875-085) с добавлением 10% FBS и помещали в 384-луночные черные с прозрачным дном PDL (поли-D-лизин) культуральные планшеты для выращивания клеточных культур в 30 мкл среды с 10,000 клеток на лунку. После обработки соединением при 37°C в течение 4 ч клетки фиксировали в 4% формальдегиде при комнатной температуре в течение 30 мин и затем пермеабилизировали. После промывки и блокировки планшеты затем инкубировали с анти-Myc первичным антителом 1: 1000 (Cell Signaling Technology, 5605) при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день клетки промывали и блокировали перед добав-

лением вторичного антитела Alexa 488 коза-анти-кролик 1:2000 (Invitrogen, A11034) при комнатной температуре в темноте в течение 1 ч. Клетки затем промывали и сканировали на Cellomics ArrayScan с 10-кратным объективом.

Анализ MTS на клеточную пролиферацию

Опухолевые клетки высевали при определенной плотности посева в 384-луночные черные с прозрачным дном планшеты Matrix с 40 мкл на лунку и инкубировали в течение ночи при 37°C в 5% CO₂ перед проведением анализа. На следующий день один из клеточных планшетов (планшеты T0) использовали для определения плотности клеток в нулевой момент времени и добавляли 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий из CellTiter 96 AQueous Non-Radioactive Cell proliferation Kit (Promega, G5440) объемом 4 мкл/лунку в планшеты T0 с последующей инкубацией при 37°C в 5% CO₂ в течение трех часов. Поглощение при 490 нм измеряли на ридере Envision (Perkin Elmer, Boston, MA). В тот же день остальные клеточные планшеты (планшеты T72) обрабатывали соединением при 37°C в 5% CO₂. Затем через 72 ч добавляли 4 мкл реагентов MTS ((3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолиум)) в эти клеточные планшеты. Планшеты затем инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 3 ч, и значения поглощения при A490 измеряли на ридере Envision.

Ксенотрансплантатная модель опухоли человека у мышей

Все грызуны были получены из лаборатории Jackson (Bar Harbor, Maine) и содержались в безаммиачной среде в установленной и свободной от патогенов колонии. Все мыши были помещены в карантин примерно на 1 неделю до их использования для распространения опухоли и тестирования эффективности лекарственного средства. Мышам неограниченно давали пищу и воду. Программа по уходу за животными Фармацевтического исследовательского института Bristol-Myers Squibb полностью аккредитована Американской ассоциацией по аккредитации использования лабораторных животных (AAALAC). Все эксперименты проводили в соответствии с методиками и руководствами по испытаниям на животных Bristol-Myers Squibb (BMS).

Опухолевые ксенотрансплантаты были выращены и поддерживались подкожно (SC) у NSG (нокаутированные по NOD scid гамма цепи IL2 рецептора) мышей (Jackson Lab). Опухоли распространяли как подкожные трансплантаты, используя фрагменты опухоли, полученные от мышей-доноров.

Доклинические химиотерапевтические испытания

Необходимые количества животных, требуемых для обнаружения значимого ответа, были объединены в начале эксперимента, и каждому были введены двусторонние подкожные имплантаты двух фрагментов опухоли (~20 мг) с троакаром 13-го калибра. Опухоли оставляли растя до предопределенного размера окна (опухоли вне диапазона были исключены), и животные были поровну распределены по различным группам лечения и контроля. Было, как правило, 6-8 мышей для лечения и контрольных групп, состоящих из 10-12 опухолей. Лечение каждого животного проводилось на основе индивидуальной массы тела. Обработанных животных проверяли ежедневно на токсичность/смертность, связанные с лечением. Каждую группу животных взвешивали до начала лечения (W_{t1}) и затем повторно после последней лечебной дозы (W_{t2}). Разница в массе тела (W_{t2}-W_{t1}) обеспечивает измерение связанной с лечением токсичности.

Ответ опухоли определяли путем измерения опухолей штангенциркулем дважды в неделю до тех пор, пока опухоли достигали заданного "целевого" размера 0,5 г или 1 г в зависимости от типа опухоли. Массы опухолей (мг) оценивали по следующей формуле:

$$\text{Масса опухоли} = (\text{длина} \times \text{ширина}^2) \div 2$$

Критерии ответа опухоли выражали в терминах ингибирования роста опухоли (% TGI). Замедление роста опухоли определяется как разница во времени (дни), необходимом для подвергнутых лечению опухолей (T), чтобы достичь заданного целевого размера по сравнению с контрольной группой (C). С этой целью масса опухоли группы выражается как средняя масса опухоли (MTW). Ингибирование роста опухоли рассчитывают следующим образом:

$$\% \text{ Ингибирование Роста Опухоли} = \frac{\left(1 - \frac{T_t}{T_0} * \frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_t}\right)}$$

где

C_t = средний контрольный размер опухоли в конце лечения;

C₀ = средний контрольный размер опухоли в начале лечения;

T_t = средний размер опухоли подвергшейся лечению группы в конце лечения;

T₀ = средний размер опухоли подвергшейся лечению группы в начале лечения;

Активность определяли как достижение продолжительного ингибирования роста опухоли на 50% или более (т.е. TGI≥50%) в течение периода, эквивалентного по меньшей мере 1 времени удвоения объема опухоли, и медикаментозное лечение должно быть для периода, равного по меньшей мере 2 времени удвоения объема опухоли.

Ответ опухоли был также выражен в терминах задержки роста опухоли и выражался как логарифм числа убитых клеток (значение LCK), определялся как разница во времени (дни), необходимого для подвергнутых лечению опухолей (T), чтобы достичь заданного целевого размера по сравнению с опухолями из контрольной группы (C). Когда это возможно, противоопухолевую активность определяли в диапазоне уровней доз до максимальной переносимой дозы (MTD), которая определяется как уровень дозы, ниже которого немедленно возникала повышенная токсичность (т.е. больше, чем одна смерть). Когда наступала смерть, день смерти записывали. Подвергшиеся лечению мыши, умирающие до того, как их опухоли достигали целевого размера, считались умершими от токсичности лекарственного препарата. Ни одна из контрольных мышей не умерла, имея опухоль меньше целевого размера. Подвергшиеся лечению группы с более чем одной смертью, вызванной токсичностью лекарственного препарата, считались имеющими чрезмерно токсичное лечение и их данные не были включены в оценку противоопухолевой эффективности соединения.

Потенциальная лекарственная токсичность взаимодействия, влияющая на переносимость лечения, является важным фактором в комбинированном химиотерапевтическом исследовании. Интерпретация комбинированных терапевтических результатов должна быть основана на сравнении противоопухолевой активности возможно наилучшего ответа для отдельных веществ в сравнении с комбинацией при сравнительно переносимых дозах. Таким образом, терапевтический синергизм был определен как терапевтический эффект, достигаемый при переносимой схеме комбинированных препаратов, который превышал оптимальный эффект, достигаемый при любой переносимой дозе в монотерапии. Статистические оценки данных проводили с использованием обобщенного Геханом критерия Вилкоксона. Статистический уровень значимости был принят при $P<0,05$.

Введение лекарственного средства

Для введения ингибиторов BET грызунам соединения растворяли в 90% PEG300/10% TPGS/10% этианола. Ингибиторы BET, как правило, вводили перорально по графику QD×7 или QD×10 (5 дней лечение, 2 дня перерыв), хотя другие графики были также оценены и показали себя эффективными.

Результаты:

На фиг. 1 показаны результаты одного соединения по настоящему изобретению против мелкоклеточного рака H187 у человека.

Результаты анализов приведены в табл. ниже. Данные активности основаны на использовании одного из описанных FRET анализов. Соединения с IC_{50} менее чем 7,5 мкМ показаны в виде (+), соединения с IC_{50} менее чем 500 нм показаны в виде (++) и соединения с IC_{50} менее чем 50 нм, показаны в виде (+++).

Пример #	FRET BRD4 IC_{50} (мкМ)
Пример 1	++
Пример 2	++
Пример 3	++
Пример 4	++
Пример 5	++
Пример 6	++
Пример 7	++

Пример 8	++
Пример 9	+++
Пример 10	++
Пример 11	++
Пример 12	++
Пример 13	++
Пример 14	++
Пример 15	++
Пример 16	+
Пример 17	++
Пример 18	++
Пример 19	++
Пример 20	++
Пример 21	++
Пример 22	++
Пример 23	+
Пример 24	++
Пример 25	++
Пример 26	+++
Пример 27	+++
Пример 28	+++
Пример 29	++
Пример 30	+++
Пример 31	+++
Пример 32	+++
Пример 33	+++
Пример 34	+++
Пример 35	+++
Пример 36	+++
Пример 37	+++
Пример 38	++
Пример 39	+++
Пример 40	+++
Пример 41	+++

Пример 42	+++
Пример 43	+++
Пример 44	+++
Пример 45	+
Пример 46	++
Пример 47	+++
Пример 48	+++
Пример 49	+
Пример 50	+++
Пример 51	+++
Пример 52	+++
Пример 53	+++
Пример 54	+++
Пример 55	+++
Пример 56	+++
Пример 57	+++
Пример 58	+++
Пример 59	+++
Пример 60	+++
Пример 61	+++
Пример 62	+++
Пример 63	+++
Пример 64	+++
Пример 65	+++
Пример 66	+++
Пример 67	+++
Пример 68	+++
Пример 69	+++
Пример 70	+++
Пример 71	+++
Пример 72	+++
Пример 73	+++
Пример 74	+++
Пример 75	+++

Пример 76	+++
Пример 77	+++
Пример 78	+++
Пример 79	+++
Пример 80	+++
Пример 81	+++
Пример 82	+++
Пример 83	+++
Пример 84	+++
Пример 85	+++
Пример 86	+++
Пример 87	+++
Пример 88	+++
Пример 89	+++
Пример 90	+++
Пример 91	+++
Пример 92	+++
Пример 93	+++
Пример 94	+++
Пример 95	+++
Пример 96	+++
Пример 97	+++
Пример 98	+++
Пример 99	++
Пример 100	++
Пример 101	++
Пример 102	+++
Пример 103	+++
Пример 104	+++
Пример 105	+++
Пример 106	++
Пример 107	+++
Пример 108	+++
Пример 109	+++

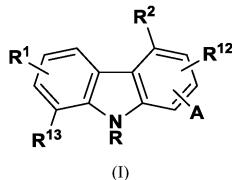
Пример 110	+++
Пример 111	+++
Пример 112	++
Пример 113	+++
Пример 114	+++
Пример 115	+++
Пример 116	+++
Пример 117	+++
Пример 118	++
Пример 119	+++
Пример 120	++
Пример 121	++
Пример 122	+++
Пример 123	++
Пример 124	+++
Пример 125	+++
Пример 126	+++
Пример 127	+
Пример 128	++
Пример 129	++
Пример 130	+++
Пример 131	+++
Пример 132	+++
Пример 133	+++
Пример 134	+++
Пример 135	+++
Пример 136	+++
Пример 137	+++
Пример 138	+++
Пример 139	+++
Пример 140	+++
Пример 141	+++
Пример 142	+++
Пример 143	+++

Пример 144	+++
Пример 145	+++
Пример 146	+++
Пример 147	+++
Пример 148	+++
Пример 149	+++
Пример 150	++
Пример 151	+++
Пример 152	+++
Пример 153	+++
Пример 154	+
Пример 155	+
Пример 156	+++
Пример 157	+++
Пример 158	+++
Пример 159	+++
Пример 160	+++
Пример 161	+++
Пример 162	+++
Пример 163	+++
Пример 164	++
Пример 165	++
Пример 166	+
Пример 167	+++
Пример 168	++
Пример 169	+++
Пример 170	+++
Пример 171	+++
Пример 172	+++
Пример 173	+
Пример 174	+++
Пример 175	+++
Пример 176	+++
Пример 177	+++

Пример 178	+++
Пример 179	+++
Пример 180	+++
Пример 181	+++
Пример 182	+
Пример 183	+++
Пример 184	++
Пример 185	+++
Пример 186	+++
Пример 187	++
Пример 188	+++
Пример 189	+++
Пример 190	++
Пример 191	+++
Пример 192	+++
Пример 193	+++
Пример 194	+++
Пример 195	+++
Пример 196	+++
Пример 197	+++
Пример 198	+++
Пример 199	+++
Пример 200	+++
Пример 201	+++
Пример 202	+++
Пример 203	+++
Пример 204	+++
Пример 205	+++
Пример 206	+++
Пример 207	+++
Пример 208	+++
Пример 209	+++
Пример 210	+++
Пример 211	+++
Пример 212	+++
Пример 213	+++
Пример 214	+++
Пример 215	+++
Пример 216	+++
Пример 217	+++
Пример 218	+++
Пример 219	+++
Пример 220	+++
Пример 221	+++
Пример 222	+++
Пример 223	+++
Пример 224	+++
Пример 225	+++
Пример 226	+++
Пример 227	+++
Пример 228	+++
Пример 229	+++
Пример 230	+++
Пример 231	+++
Пример 232	+++
Пример 233	+++

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где

А представляет собой изоксазолил, оксазолил или триазолил, замещенный 0-2 R¹⁴;

R представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₆)алкокси или фенилом, {[1R,2S,4S]-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, бензил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси или циано, 5-6-членный гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом, 6-членный гетероцикло(C₁-C₆)алкил, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой О, фенил-CO-, фенил-SO₂-, (C₁-C₆)алкил-SO₂-; или

R представляет собой



где

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного галогеном, (C₃-C₈)циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, фенила, необязательно замещенного CF₃, (C₁-C₆)алкокси или галогеном, 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, представляющий собой N, или 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и один гетероатом, представляющий собой O;

Z представляет собой водород;

R¹ представляет собой OH, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -COOH, -NHCONR⁷R⁸, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный гидрокси или (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенный оксо, 4-7-членный гетероциклик-CO-, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси, галогеном или гидрокси, 5-6-членный гетероциклик, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный оксо или (C₁-C₆)алкилом(C₁-C₆)алкил-SO₂-, -NHSO₂-(C₁-C₆)алкил;

R² представляет собой H, -CN или -CONR⁷R⁸;

R³ представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном и/или (C₁-C₆)алкокси, циано(C₁-C₆)алкил, гидрокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкил-SO₂-цикlopентилкарбонил или 6-членный гетероциклик(C₁-C₆)алкил, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный оксо;

R⁴ представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном;

или R³ и R⁴ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C₄-C₈)гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, оксо, (C₁-C₆)алкокси, галогеном или гидрокси(C₁-C₆)алкилом;

R⁷ и R⁸ представляют собой независимо водород, (C₁-C₆)алкил или (C₃-C₈)циклоалкил;

или R⁷ и R⁸ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C₄-C₈)гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного галогеном;

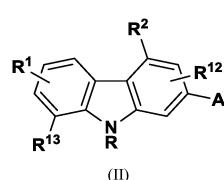
R¹² представляет собой водород;

R¹³ представляет собой водород или галоген;

R¹⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

2. Соединение по п.1 формулы (II)



где

А представляет собой изоксазолил, оксазолил или триазолил, замещенный 0-2 R¹⁴;

R представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₆)алкокси или фенилом, {[1R,2S,4S]-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}метил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил,

бензил, необязательно замещенный галогеном, (C_1-C_6)алкилом, (C_1-C_6)алкокси или циано, 5-6-членный гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкилом, 6-членный гетероцикло(C_1-C_6)алкил, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O, фенил-SO₂-, фенил-SO₂⁻, (C_1-C_6)алкил-SO₂⁻ или

R представляет собой



где

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенного галогеном, (C_3-C_8)циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, фенила, необязательно замещенного CF₃, (C_1-C_6)алкокси или галогеном, 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, представляющий собой N, и 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O;

Z представляет собой водород;

R¹ представляет собой OH, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -COOH, -NHCONR⁷R⁸, (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный гидрокси или (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкокси, необязательно замещенный оксо, 4-7-членный гетероциклик-СO₂⁻, содержащий атомы азота и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкилом, (C_1-C_6)алкокси, галогеном или гидрокси, 5-6-членный гетероциклик, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный оксо или (C_1-C_6)алкилом, (C_1-C_6)алкил-SO₂⁻ или -NHSO₂-(C_1-C_6)алкил;

R² представляет собой H, -CN или -CONR⁷R⁸;

R³ представляет собой водород, (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном и/или (C_1-C_6)алкокси, циано(C_1-C_6)алкил, гидрокси(C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкил-SO₂⁻, циклопентилкарбонил или 6-членный гетероциклик(C_1-C_6)алкил, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный оксо;

R⁴ представляет собой водород, (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный галогеном;

или R³ и R⁴ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4-C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкилом, гидрокси, оксо, (C_1-C_6)алкокси, галогеном или гидрокси(C_1-C_6)алкилом;

R⁷ и R⁸ представляют собой независимо водород, (C_1-C_6)алкил или (C_3-C_8)циклоалкил;

или R⁷ и R⁸ могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием (C_4-C_8) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного галогеном;

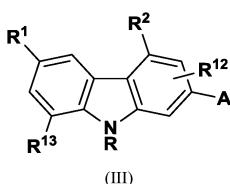
R¹² представляет собой водород;

R¹³ представляет собой водород или галоген;

R¹⁴ представляет собой (C_1-C_6)алкил;

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

3. Соединение по п.2 формулы



где

A представляет собой изоксазолил, оксазолил или триазолил, замещенный 0-2 R¹⁴;

R представляет собой (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный галогеном, (C_1-C_6)алкокси или фенилом, {[1R,2S,4S)-2-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}, (C_3-C_8)циклоалкил(C_1-C_6)алкил, бензил, необязательно замещенный галогеном, (C_1-C_6)алкилом, (C_1-C_6)алкокси или циано, 5-6-членный гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкилом, 6-членный гетероцикло(C_1-C_6)алкил, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O, содержащий атомы углерода и 1 гетероатом, представляющий собой O, фенил-SO₂-, фенил-SO₂⁻, (C_1-C_6)алкил-SO₂⁻; или

R представляет собой



где

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенного галогеном, (C_3-C_8)циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, фенила, необязательно замещенно-

го CF_3 , $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкокси или галогеном, 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, представляющий собой N, или 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и один гетероатом, представляющий собой O;

Z представляет собой водород;

R^1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкил, необязательно замещенный гидрокси или $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкокси, или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклик- CO_- , содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, и необязательно замещенный $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкилом, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкокси, галогеном или гидрокси;

R^2 представляет собой H, -CN, -COOH или -CONR⁷R⁸;

R^3 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном и/или $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкокси, циано($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)алкил, гидрокси($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)алкил, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкокси, циклопентилкарбонил или 6-членный гетероциклик, содержащий атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенный оксо;

R^4 представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкил, необязательно замещенный галогеном;

или R^3 и R^4 могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием ($\text{C}_4\text{-}\text{C}_8$) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкилом, гидрокси, оксо, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкокси, галогеном или гидрокси($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)алкилом;

R^7 и R^8 представляют собой независимо водород, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкил или $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ циклоалкил;

или R^7 и R^8 могут быть взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием ($\text{C}_4\text{-}\text{C}_8$) гетероциклического кольца, содержащего атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, необязательно замещенного галогеном;

R^{12} представляет собой водород;

R^{13} представляет собой водород или галоген;

R^{14} представляет собой $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ алкил;

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

4. Соединение, выбранное из следующих:

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((цис-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил)-9-этил-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-пропил-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-метилпропил)-9Н-карбазол;

9-(циклогексилпропил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-фторэтил)-9Н-карбазол;

9-(2,2-дифторэтил)-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-метоксиэтил)-9Н-карбазол;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-(2-фенилэтил)-9Н-карбазол;

9-[(2-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

9-[(4-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

9-[(3-хлорфенил)метил]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(3-метоксифенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-метоксифенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(3-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(2-метилфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(3-метилфенил)метил]-9Н-карбазол;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-9-[(3-метилфенил)метил]-9Н-карбазол;

9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-N,N-диметил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-((3,3-дифтор-1-азетидинил)карбонил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N,N-диметил-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(3-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил;

9-(4-фторбензил)-2-(3-метил-4-изоксазолил)-6-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-фторбензил)-2-(5-метилизоксазол-4-ил)-6-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-((3-фтор-1-азетидинил)карбонил)-9-(4-фторбензил)-N-пропил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

N-циклогексил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N-этил-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-N-(пропан-2-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-N-(2-метилпропил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4,6-бис(3-фторазетидин-1-карбонил)-9-[(4-фторфенил)метил]-9Н-карбазол;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(N-метилацетамидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N-метил-6-(N-метилацетамидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N-метил-6-(метиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-(ацетил(2-фторэтил)амино)-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-амино-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-фторэтиламино)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-[(цианометил)амино]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-[(2,2-дифторэтил)амино]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(диметиламино)-N-метил-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

6-ацетамино-9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-метансульфонамило-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

метил N-[9-бензил-5-карбамоил-7-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-3-ил]карбамат;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-(оксан-4-амидо)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(морфолин-4-карбонил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(диметилкарбамоил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-[(метилкарбамоил)амино]-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-6-циклогексанамило-2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-9-(4-фторбензил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(2,5-дифторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-

карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(5,5-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлор-3-фторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-этил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлорбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(4-фторбензил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-(4-хлор-3-фторбензил)-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N-метил-6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(1,1-диокси-2-изотиазолидинил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(1,1-диокси-1,2-тиазинан-2-ил)-9-(4-фторбензил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-гидрокси-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 1;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-метокси-9-(1-фенилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер 2;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-6-(метилсульфонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

метил 9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;

метил 9-бензил-5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9Н-карбазол-2-карбоновая кислота;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбонитрил;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(морфолин-4-карбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

9-бензил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-N~2~, -метокси-N~2~-метил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид;

9-бензил-2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(3-фторбензоил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;

метил 5-карбамоил-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксилат;

5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоновая кислота;

5-циано-7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-9Н-карбазол-2-карбоксамид;

7-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-N~2~, N~2~-диметил-9Н-карбазол-2,5-дикарбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-9-(дифенилметил)-7-(4-морфолинилкарбонил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(R)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[(R)-оксан-4-ил(фенил)метил]-9Н-кар-

9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

2-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-[4,4,4-трифторм-1-фенилбутил]-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;

2-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер А;

2-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-9-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-9Н-карбазол-4-карбоксамид, Энантиомер В;

и/или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей.

6. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемых солей для лечения заболеваний или состояний, для которых показан ингибитор бромодомена.

7. Применение по п.6, где заболевание или состояние представляют собой рак.

8. Применение по п.7, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, трижды негативный рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, меланому, рак поджелудочной железы, множественную миелому, Т-острый лимфобластный лейкоз или острый миелобластный лейкоз (AML).

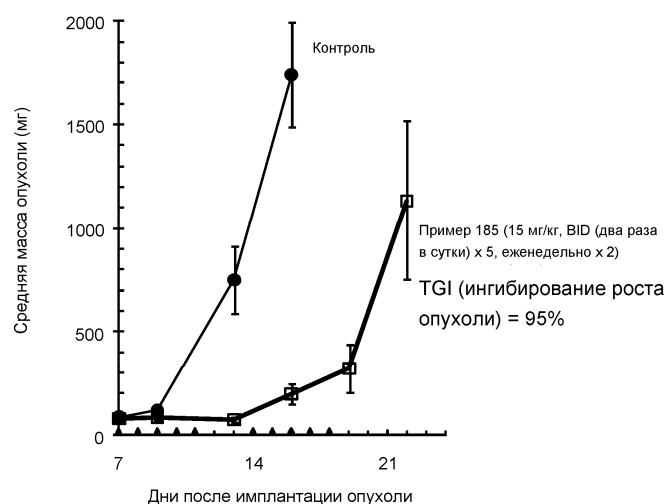
9. Способ лечения заболеваний или состояний, для которых показан ингибитор бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п.9, где заболевание или состояние представляют собой рак.

11. Способ по п.10, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, трижды негативный рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, меланому, рак поджелудочной железы, множественную миелому, Т-острый лимфобластный лейкоз или острый миелобластный лейкоз (AML).

12. Способ ингибирования бромодомена, включающий контактирование бромодомена с соединением по п.1 или его фармацевтически приемлемой солью.

Противоопухолевая активность Примера 185 в
ксенотрансплантатах H187 мелкоклеточной карциномы



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2