

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 948**

51 Int. Cl.:

C07D 209/88	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/403	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009** **E 09793680 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013** **EP 2391602**

54 Título: **Compuestos de carbazol carboxamida útiles como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

19.12.2008 US 139047 P

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

21.02.2014

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000 , US

72 Inventor/es:

LIU, QINGJIE;
BATT, DOUGLAS G.;
DELUCCA, GEORGE V.;
SHI, QING y
TEBBEN, ANDREW J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 443 948 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carbazol carboxamida útiles como inhibidores de quinasas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de carbazol carboxamida condensados útiles como inhibidores de quinasas, incluyendo la modulación de la tirosina quinasa de Bruton (Btk) y otras quinasas de la familia Tec tales como Itk. En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados, composiciones que comprenden dichos compuestos y dichos compuestos para su uso en terapia. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de quinasas y el mismo para su uso en la inhibición de la actividad de quinasas, incluyendo Btk y otras quinasas de la familia Tec, tales como Itk, en un mamífero.

Antecedentes de la invención

Las proteína quinasas, la mayor familia de enzimas humanas, incluyen mucho más de 500 proteínas. La Btk es un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de linfocitos B, así como de la activación, señalización y supervivencia de linfocitos B maduros.

La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) conduce a una amplia diversidad de resultados biológicos, que a su vez depende de la fase de desarrollo del linfocito B. La magnitud y duración de señales BCR deben regularse de manera precisa. La señalización aberrante mediada por BCR puede producir una activación de linfocitos B mal regulada y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias múltiples. La mutación de Btk en seres humanos produce agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de linfocitos B, producción de inmunoglobulina disminuida, respuestas inmunitarias independientes de linfocitos T comprometidas y atenuación marcada de la señal de calcio sostenida tras estimulación del BCR.

Se han establecido pruebas de la función de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias en modelos de ratón con déficit de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos convencionales de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha mostrado que el déficit de Btk produce una mejora notable del avance de la enfermedad. Los ratones con déficit de Btk también son resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y son menos susceptibles a artritis inducida por Estafilococos.

Una gran cantidad de pruebas confirman la función de los linfocitos B y del sistema inmunitario humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos basados en proteínas (tales como Rituxan) desarrollados para reducir linfocitos B, representan una estrategia importante para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Debido a la función de Btk en la activación de linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por linfocitos B (tal como producción de autoanticuerpos).

La Btk también se expresa en mastocitos y monocitos y se ha observado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, el déficit de Btk en ratones está asociado con activación alterada de mastocitos mediada por IgE (disminución notable de TNF alfa y otra liberación de citocinas inflamatorias) y el déficit de Btk en seres humanos está asociado con una producción enormemente reducida del TNF alfa por monocitos activados.

Por tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias incluyendo, pero sin limitación: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedades por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjogren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

Además, se ha publicado que la Btk desempeña una función en el control de la supervivencia de linfocitos B en determinados cánceres de linfocitos B. Por ejemplo, se ha demostrado que la Btk es importante para la supervivencia de células de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B positivos a BCR-Abl. Por tanto la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de linfoma y leucemia de linfocitos B.

En vista de las numerosas afecciones que se contemplan que se benefician del tratamiento que implica la modulación de las proteína quinasas, es inmediatamente obvio que nuevos compuestos capaces de modular las proteína quinasas, tales como Btk, y procedimientos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia diversidad de pacientes.

Se ha descubierto una gran cantidad de inhibidores de proteína quinasas y diversas publicaciones notifican compuestos que son eficaces modulando las proteína quinasas. Por ejemplo, las publicaciones de patente WO 2005/047290, WO 2005/014599, WO 2005/005429, WO 2006/099075, WO 2006/053121 y el documento US

2006/0183746 desvelan determinados compuestos de imidazopiracina que se dice que inhiben la actividad de las proteína quinasas, incluyendo la actividad de Btk. La publicación de Patente WO 2008/033858 desvela procedimientos de inhibición de la actividad de Btk con diversos compuestos químicos que se unen a Btk. La publicación de Patente US 2006/0084650 desvela que los compuestos heterocíclicos condensados ilustrados por imidazopirimidinas y pirrolotriacinas pueden usarse como inhibidores de proteína quinasas. Además, determinados compuestos de imidazolpiridazina e imidazotriazina se desvelan en los documentos WO 2007/038314 (publicado del 5 de abril del 2007) y WO 2008/0045536 (publicado el 21 de febrero del 2008), ambos cedidos al presente cesionario.

El documento WO 2006/034317 desvela derivados de indol carboxamida que son inhibidores de IKK2 y que son útiles en el tratamiento de trastornos, tales como artritis reumatoide, asma y EPOC.

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos heterocíclicos condensados sustituidos que se ha descubierto que son inhibidores eficaces de proteína quinasas, incluyendo Btk y otras quinasas de la familia Tec tales como Itk.

Sumario de la invención

En el presente documento se proporcionan moduladores de la actividad quinasa que generalmente pueden describirse como carbazoles, tetrahydrocarbazoles sustituidos y compuestos relacionados.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I que son útiles como inhibidores de BTK y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias, o a estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en la inhibición de BTK.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

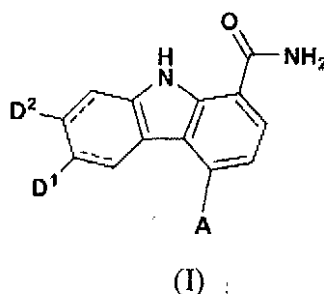
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

Estas y otras características de la invención se expondrán de forma ampliada a lo largo de la descripción.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

En el presente documento se proporciona al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula (I):



o un enantiómero, un diastereómero, una sal o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que las líneas de puntos son enlaces simples o dobles;

A es halo, carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 B, arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico sustituido con 0-3 B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B;

B es R¹, halógeno, ciano, nitro, -O-R¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -N(C(=O)O-R¹)₂, -NR¹¹S(=O)₂-R¹, -N(S(=O)₂-R¹)₂ o -NR¹¹-R¹;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a};

R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

uno de D¹ y D² es D y el otro es H o halo;

D es -R², halógeno, -(C(R¹¹)₂)_r-R², -O-R², -C(=O)-R², -C(=O)O-R², -C(=O)NR¹¹-R², -S(=O)₂-R², -S(=O)-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)O-R², -NR¹¹S(=O)₂-R², -NR¹¹-R², -C(=O)NR¹¹-O-R², -OC(=O)O-R², -O¹C(=O)-R², o CH=N-OH;

con la condición de que A no sea halo cuando D es -C(=O)O-R²;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alquénilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;

R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, CH₂-fenilo o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

como alternativa, R¹¹ y junto con otros R¹¹, R¹ o R² en el mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino o 4-(alquil C₁₋₆)piperazino;

R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, como alternativa dos R^a en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono adyacentes forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en la que n se selecciona entre 1 o 2;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-1 R^f;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^cR^e, -NR^cC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

R^f es hidrógeno, halo, NH₂, OH, o OCH₃;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

p es 0, 1 o 2.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

las líneas de puntos son enlaces simples o dobles;

A es halo, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 B, arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con 0-3 B, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B;

B es R¹, halógeno, ciano, nitro, -O-R¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -NR¹¹S(=O)₂-R¹, -N(S(=O)₂-R¹)₂ o -NR¹¹-R¹;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a};

R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -Ss(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

uno de D¹ y D² es D y el otros es H;

D es -R², halógeno, -(C(R¹¹)₂)_r-R², -O-R², -C(=O)-R², -C(=O)O-R², -C(=O)NR¹¹-R², -S(=O)₂-R², -NR¹¹C(=O)-R²,

- $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^2$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^2$ o $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$;
 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} ;
 R^{2a} es hidrógeno, $=\text{O}$, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , haloalquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a , o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $\text{S}(\text{O})_p$ sustituido con 0-1 R^a ;
 R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 como alternativa, R^{11} y junto con otro R^{11} , R^1 o R^2 en el mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un azetidinio, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-(alquil C_{1-6})piperazinilo;
 R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, como alternativa dos R^a en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono adyacentes forman un acetal cíclico de la fórmula $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ o $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, en la que n se selecciona entre 1 o 2;
 R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^d ;
 R^c es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo;
 R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{OR}^e$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, alquilo C_{1-6} o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo;
 R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo;
 r es 0, 1, 2, 3 o 4; y
 p es 0, 1 o 2.

- En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que
 D es un $-\text{R}^2$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^2$, $-\text{O}-\text{R}^2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^2$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^2$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^2$ o $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$;
 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} ;
 R^{2a} es hidrógeno, $=\text{O}$, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , OR^b , SR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a , en la que el carbociclo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $\text{S}(\text{O})_p$ sustituido con 0-1 R^a ;
 r es 0, 1 o 2.

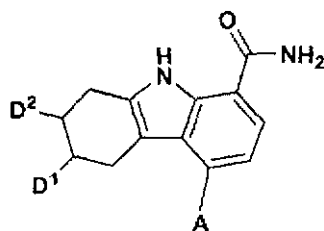
- En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que
 A es halo, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B;
 B es R^1 , halógeno, ciano, nitro, $-\text{O}-\text{R}^1$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^1$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^1$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1$, $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1)_2$ o $-\text{NR}^{11}-\text{R}^1$;
 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} .

- En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que
 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en la que el heterociclo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en el que el heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tiazolilo.

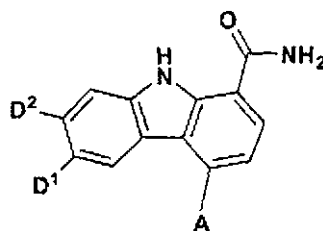
- En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que
 A es arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en la que el heterociclo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en la que el heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo;
 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en la que el heterociclo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4

heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en la que el heteroarilo es piridinilo o tiazolilo.

En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de fórmula I, que es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



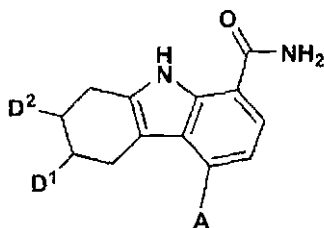
(Ia)



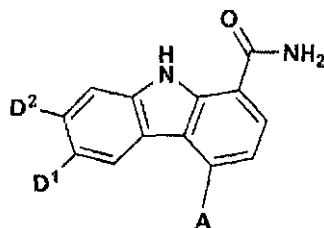
(Ib)

- 5 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que
 R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-OR^b$, $-SR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^{11}R^{11}$,
 $-C(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-6 miembros, o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que
 10 comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p, en la que el heterociclo es
 pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo,
 pirimidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, triazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo,
 isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, benzofurilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo,
 benzodiazinilo o benzofurazanilo;
 R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d o $(CH_2)_r$ -fenilo
 15 sustituido con 0-2 R^d ;
 R^c es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo;
 R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-C(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} alquilo, o $(CH_2)_r$ -fenilo;
 R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo;

20 En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de la fórmula I, que es un compuesto de
 fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

- A es arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo arilo es fenilo o naftilo; un heterociclilo de 5-10
 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo
 25 heterocíclico es pirrolidinilo o piperidinilo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo;
 B es R^1 , halógeno, $-C(=O)OR^1$, $-S(=O)_2R^1$, $-NR^{11}C(=O)R^1$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^{11}S(=O)_2R^1$, $N(S(=O)_2R^1)_2$ o
 $-NR^{11}R^{11}$;
 R^1 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^{1a} , fenilo sustituido con 0-3 R^{1a} , un heteroarilo de 5-10
 30 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en el que el heteroarilo
 es piridilo o tiazolilo;
 uno de D^1 y D^2 es D y el otro es hidrógeno;
 D es R^2 , $-C(=O)R^2$, $-C(=O)NR^{11}R^2$, $NR^{11}C(=O)R^2$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^2$, $NR^{11}S(=O)_2R^2$ o $-NR^{11}R^2$;
 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos
 35 seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en el que el heterociclilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o
 morfolinilo;
 R^{2a} es alquilo C_{1-4} , en el que el alquilo es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo y t-butilo, sustituido con 0-1 R^a .

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

D es un $-R^2$, $-(CH_2)_r-R^2$, $-O-R^2$, $-C(=O)-R^2$, $-C(=O)O-R^2$, $-C(=O)NR^{11}-R^2$, $-S(=O)_2-R^2$, $-NR^{11}C(=O)-R^2$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$, $-NR^{11}C(=O)O-R^2$, $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ o $-NR^{11}-R^2$;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} es hidrógeno, $=O$, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , OR^b , SR^b , $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a , en la que el carbociclo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p sustituido con 0-2 R^a ;

r es 0, 1 o 2.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

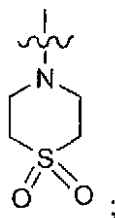
A es halo, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 B, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B;

B es R^1 , halógeno, ciano, nitro, $-O-R^1$, $-C(=O)-R^1$, $-C(=O)O-R^1$, $-C(=O)NR^{11}-R^1$, $-S(=O)_2-R^1$, $-NR^{11}C(=O)-R^1$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$, $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$, $-N(S(=O)_2-R^1)_2$, o $-NR^{11}-R^1$;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} .

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , etenilo, cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en la que el heterociclo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, tetrahidropirranilo, oxazolidinilo (oxazolidinona), imidazolidinilo (imidazolidinona), dioxalanilo o

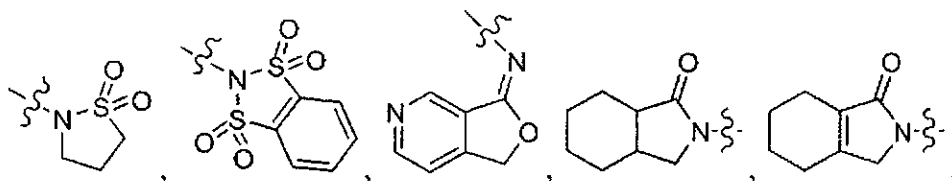


un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en la que el heteroarilo es pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tiazolilo,

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

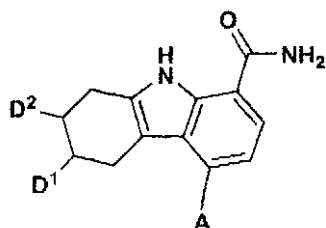
A es carbociclo C_6 sustituido con 0-3 B, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en la que el heterociclo es cromanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en la que el heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en la que el heterociclo es 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, isindolinilo, imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona, 1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona, 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina, ftalazina, isoquinolin-1(2H)-ona, isoindolinilo, isoindolina-1,3-diona, quinazolin-4(3H)-ona,

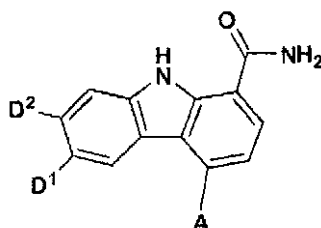


pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en la que el heteroarilo es indazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinazolin-4(3H)-ona piridinilo o tiazolilo.

En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de fórmula I, que es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



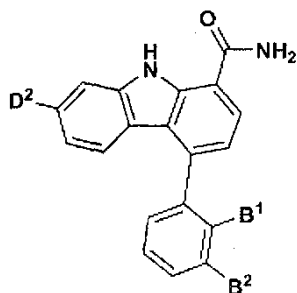
(Ia)



(Ib)

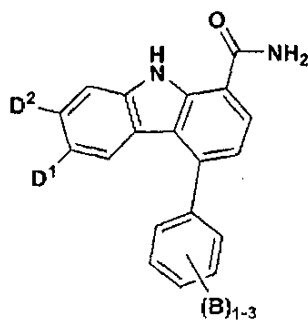
5 En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de fórmula I, que es un compuesto de fórmula (Ic) o (Ib)

En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de fórmula I, que es un compuesto de fórmula (Ic)



(Ic).

10 En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de fórmula I, que es un compuesto de fórmula (Id)



(Id).

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

15 R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-OR^b$, $-SR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-6 miembros, o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que el heterociclo es pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, triazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirano, benzofurilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzodiazinilo o benzofurazanilo;

20 R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d , o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^d ;

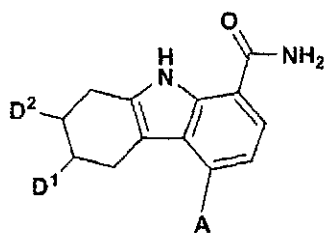
R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-1 R^f ;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-C(O)R^e$, $-NR^eR^c$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} alquilo, o $(CH_2)_r$ -fenilo;

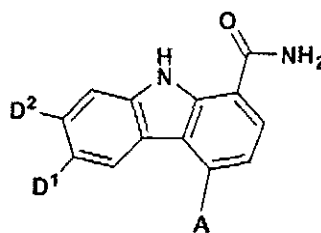
R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo;
 R^f es hidrógeno, halo, o NH_2 ;
 r es 0 o 1.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

- 5 R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-OR^b$, $-SR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} alquilo, haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-6 miembros fenilo o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que el heterociclo es tiazolilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidinona;
- 10 R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^d ;
 R^c es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo;
 R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-C(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} alquilo, o $(CH_2)_r$ -fenilo;
 R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo.
- 15 En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de fórmula I, que es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



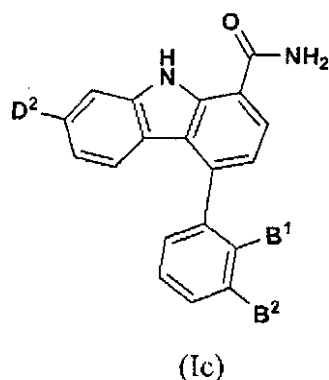
(Ia)



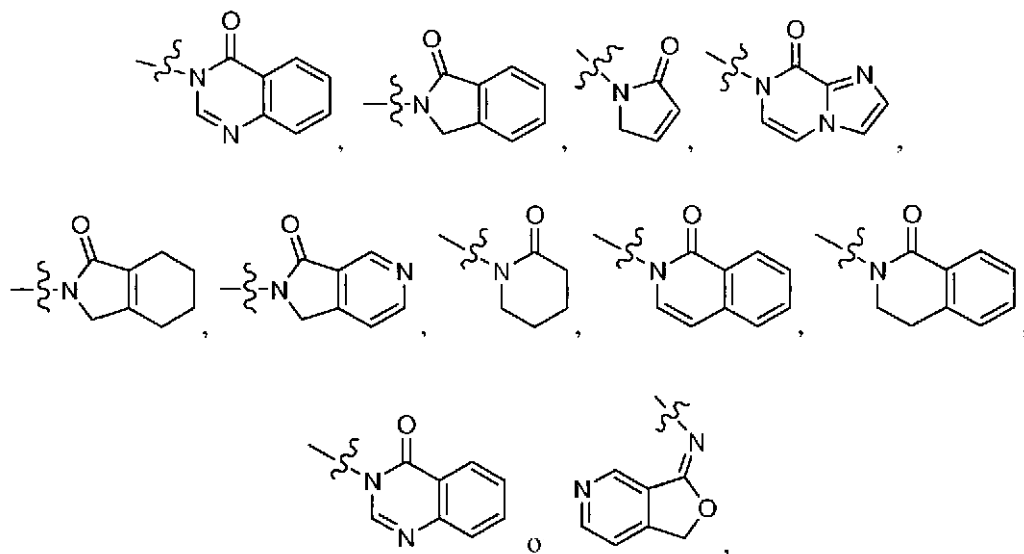
(Ib)

- A es carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 B, en la que el carbociclo es ciclohexilo o ciclohexenilo, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo arilo es fenilo o naftilo; un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo heterocíclico es cromanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, pirrolidinilo o piperidinilo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo;
- 20 B es R^1 , halógeno, $-C(=O)OR^1$, $-S(=O)_2R^1$, $-NR^{11}C(=O)R^1$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^1$, $-NR^{11}S(=O)_2R^1$, $N(S(=O)_2R^1)_2$, o $-NR^{11}R^1$;
 R^1 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{1a} , fenilo sustituido con 0-3 R^{1a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en el que el heteroarilo es piridilo o tiazolilo;
- 30 uno de D^1 y D^2 es D y el otros es hidrógeno;
D es R^2 , $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-C(=O)NR^{11}R^2$, $NR^{11}C(=O)R^2$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^2$, $NR^{11}S(=O)_2R^2$ o $-NR^{11}R^2$;
 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en el que el heterociclilo es tetrazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;
- 35 R^{2a} es alquilo C_{1-4} , en el que el alquilo es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo y t-butilo, sustituido con 0-1 R^a .

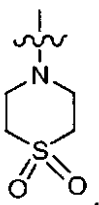
En otra realización, se proporciona un compuesto que entra dentro del alcance de fórmula I, que es un compuesto de fórmula (Ic):



- 5 o una sal del mismo, en la que
 B¹ es metilo o flúor;
 B² es R¹ᵇ, -NR¹¹C(=O)-R¹ᶜ, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹ᵈ o -NR¹¹-R¹ᶜ;
 R¹ᵇ es



- 10 estando cualquiera de los mismos sustituido con 0-3 R¹ᵃ;
 R¹ᶜ es alquilo C₁-₆, fenilo sustituido con 0-2 R¹ᵃ, ciclopropilo, CH₂-tetrazolilo, o piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, estando cualquiera de los mismos sustituido con 0-2 R¹ᵃ;
 R¹ᵈ es tiazolilo sustituido con 0-1 R¹ᵃ;
 R¹ᵉ es quinazolinilo sustituido con 0-1 R¹ᵃ;
 R¹ᵃ se selecciona entre hidrógeno, halo, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo, CO₂CH₃, N(CH₃)₂, NC(O)CH₃,
 15 D² es -R², -(C(R¹¹)₂)ᵣ-R², -OR², -C(=O)-R², -C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹-R², o
 -OC(=O)-R²;
 con la condición de que D² no sea hidrógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo C₁-₆ sustituido con 0-3 R²ᵃ, ciclopropilo C₃-₁₀ sustituido con 0-3 R²ᵃ, un heterociclilo de 5-10
 20 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R²ᵃ, en la que el
 heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranóilo, morfolinilo, dioxolanilo, piperidinilo,
 oxazolidinilo (oxazolidin-ona), imidazolidinilo (imidazolidin-ona),



un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R²ᵃ,
 en el que el heteroarilo se selecciona entre piridinilo, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo;

R^{2a} es hidrógeno, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$ sustituido con 0-2 R^a , en el que el heterociclo se selecciona entre piridinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, imidazolilo, piperidinilo;

5 R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f ;

R^a es hidrógeno, $-OR^b$, $-NR^{11}R^{11}$ o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$, en la que el heterociclo es imidazolilo o morfolinilo;

R^b es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d ;

R^c es alquilo C_{1-6} ;

10 R^d es hidrógeno, $-OR^e$ o $-NR^eR^e$;

R^e es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^f es hidrógeno, NH_2 , OH o OCH_3 .

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que D^1 es hidrógeno y D^2 es D.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que D^2 es hidrógeno y D^1 es D.

15 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia). En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib). En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic).

En otra realización, A es halo, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 B, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B.

20 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que A es carbociclo C_6 sustituido con 0-3 B, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el heterociclo es cromanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en la que el heteroarilo

25 es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que A es carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 B, en la que el carbociclo es ciclohexilo o ciclohexenilo, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo arilo es fenilo o naftilo; un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo heterocíclico es cromanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, pirrolidinilo o piperidinilo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo.

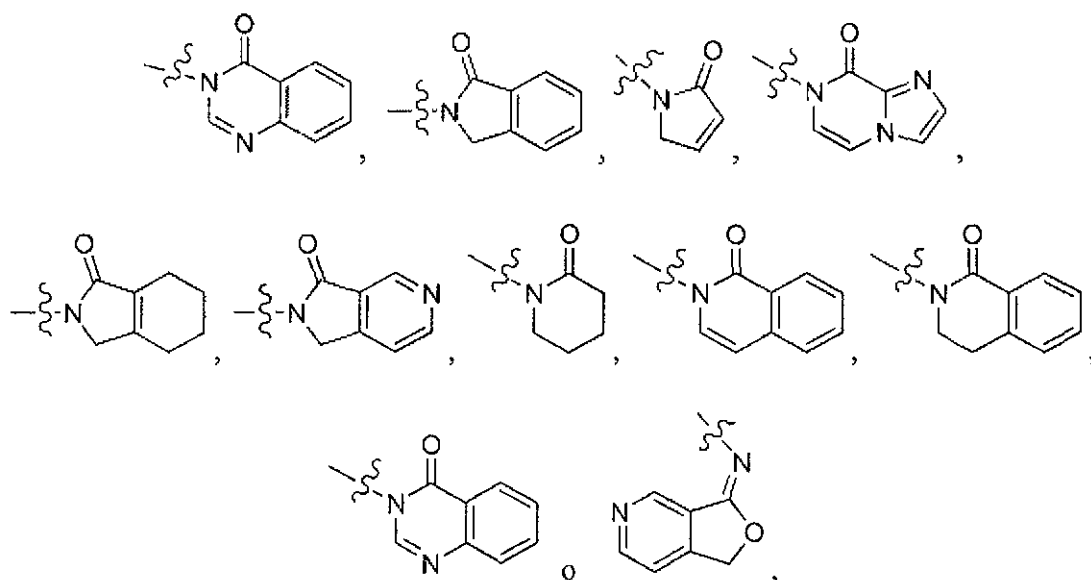
35 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que B es R^1 , halógeno, ciano, nitro, $-OR^1$, $-C(=O)-R^1$, $-C(=O)O-R^1$, $-C(=O)NR^{11}-R^1$, $-S(=O)_2-R^1$, $-NR^{11}C(=O)-R^1$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^1$, $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$, $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ o $-NR^{11}-R^1$.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que B es R^1 , halógeno, $-C(=O)O-R^1$, $-S(=O)_2-R^1$, $-NR^{11}C(=O)-R^1$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$, $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$, $N(S(=O)_2-R^1)_2$ o $-NR^{11}-R^1$;

40 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic), en la que B^1 es metilo o flúor;

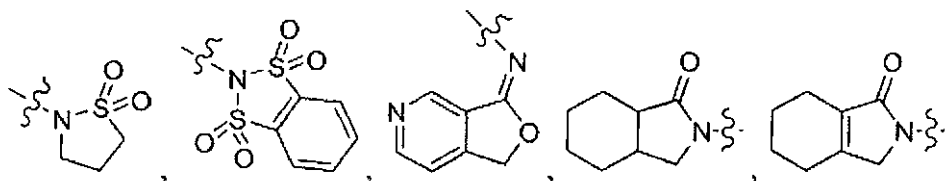
B^2 es R^{1b} , $-NR^{11}C(=O)-R^{1c}$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^{1d}$ o $-NR^{11}-R^{1e}$;

R^{1b} es



estando cualquiera de los mismos sustituido con 0-3 R^{1a} .

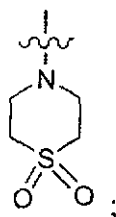
- 5 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en la que el heterociclilo es 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, isindolinilo, imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona, 1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona, 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina, ftalazina, isoquinolin-1(2H)-ona, isoindolinilo, isoindolina-1,3-diona, quinazolin-4(3H)-ona,



- 10 pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} en el que el heteroarilo es indazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinazolin-4(3H)-ona piridinilo o tiazolilo.

- 15 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{1a} , fenilo sustituido con 0-3 R^{1a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en el que el heteroarilo es piridilo o tiazolilo.

- 20 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , etenilo, cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en la que el heterociclilo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo (oxazolidin-ona), imidazolidinilo (imidazolidin-ona), dioxalanilo o

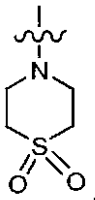


un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en la que el heteroarilo es pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tiazolilo.

- 25 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^2 es hidrógeno, alquilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con

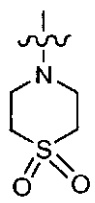
0-3 R^{2a}, en el que el heterociclilo es tetrazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, en la que el heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, morfolinilo, dioxolanilo, piperidinilo, oxazolidinilo (oxazolidin-ona), imidazolidinilo (imidazolidin-ona),



un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, en el que el heteroarilo se selecciona entre piridinilo, imidazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, ciclopropilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, en la que el heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, morfolinilo, dioxolanilo, piperidinilo, oxazolidinilo (oxazolidin-ona), imidazolidinilo (imidazolidin-ona),



un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, en el que el heteroarilo se selecciona entre piridinilo, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo.

En otra realización, R^{2a} es hidrógeno, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a, en el que el heterociclo se selecciona entre piridinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, imidazolilo, piperidinilo.

En otra realización, uno de D¹ y D² es D y el otros es H; con la condición de que D no sea hidrógeno.

En otra realización, D es un -R², -(CH₂)_r-R², -O-R², -C(=O)-R², -C(=O)O-R², -C(=O)NR¹¹-R², -S(=O)₂-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)O-R², -NR¹¹S(=O)₂-R² o -NR¹¹-R².

En otra realización, D es un -R², -(CH₂)_r-R², -O-R², -C(=O)-R², -C(=O)O-R², -C(=O)NR¹¹-R², -S(=O)₂-R², -S(=O)-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)O-R², -NR¹¹S(=O)₂-R² o -NR¹¹-R².

En otra realización, D es R², -C(=O)-R², -OR², -C(=O)NR¹¹R², NR¹¹C(=O)R², NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², NR¹¹S(=O)₂-R² o -NR¹¹-R².

En otra realización, D² es -R², -(C(R¹¹))_r-R², -OR², -C(=O)-R², -C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹-R² o -OC(=O)-R².

En otra realización, D² es -R², -(C(R¹¹))_r-R², -C(=O)-R², -C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹-R² o -OC(=O)-R².

En otra realización, D² es -R², -(C(R¹¹))_r-R², -C(=O)-R², -C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹-R², -S(=O)-R² o -OC(=O)-R².

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula I y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de quinasas, incluyendo la modulación (especialmente la inhibición) de Btk y otras

quinasas de la familia Tec, tales como Itk, que comprenden los compuestos de fórmula (I) , o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de quinasas, incluyendo la modulación de Btk y de otras quinasas de la familia Tec, tales como Itk.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en el que la enfermedad es lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM) o rechazo de trasplante.

15 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una afección asociada con una enfermedad proliferativa, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria.

20 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección se selecciona de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis sorliásica, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedades por aglutinina caliente y fría, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjogren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por linfocitos B.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por linfocitos B, en el que la enfermedad mediada por linfocitos B es una enfermedad modulada por una quinasa seleccionada de Btk, Bmx, Itk, Txk y Tec.

35 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otros agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de enfermedades.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en terapia.

En otra realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan para ilustrar ejemplos o combinaciones de ejemplos ilustrados u otras realizaciones en el presente documento.

40 En otra realización los compuestos tienen una $CI_{50} < 10$ mM en el ensayo de Btk descrito más adelante.

En otra realización los compuestos tienen una $CI_{50} \leq 5$ mM en el ensayo de Btk descrito más adelante.

45 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria.

50 La presente invención incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos y/o realizaciones de la invención indicadas en el presente documento. Debe entenderse que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden considerarse junto con una cualquiera o más de las otras realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización independiente preferida. Además, cualquier elemento de una realización significa que se combina con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Descripción detallada de la invención

Lo siguiente son definiciones o términos usados en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento, se aplica a dicho grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos de la presente invención pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien sabido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se pretenden todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indica específicamente la estereoquímica específica o formas isomérica.

Cuando cualquier variables (por ejemplo, R³) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para una definición de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R³, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R³ y cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R³. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente está enlazado al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica, en el presente documento se usa



en fórmulas estructurales para representar el enlace que está en el punto de acoplamiento del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar el punto de acoplamiento para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está acoplado a través del átomo de carbono.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se definen más adelante. Los expertos en la materia entenderán que, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución ni patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

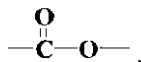
Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituido de manera que uno o más de sus hidrógenos están reemplazados por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

"Alquenilo" o "alquenilenilo" pretende incluir cadenas hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquenilenilo), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

- 5 Un experto en este campo entenderá que, cuando se usa la designación "CO₂" en el presente documento, ésta pretende referirse al grupo



- 10 Cuando se usa el término "alquilo" junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define de formas más específica al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por lo tanto, el término arilalquilo (C₀₋₄) incluye un grupo alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo enlazado directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo(C₀). El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

- 15 Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenileno o alquinileno sustituido, estos grupos están sustituidos con de uno a tres sustituyentes como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

- El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. "Alcoxi inferior" se a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

- 20 Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, se harán por un experto en este campo para proporcionar compuestos estables.

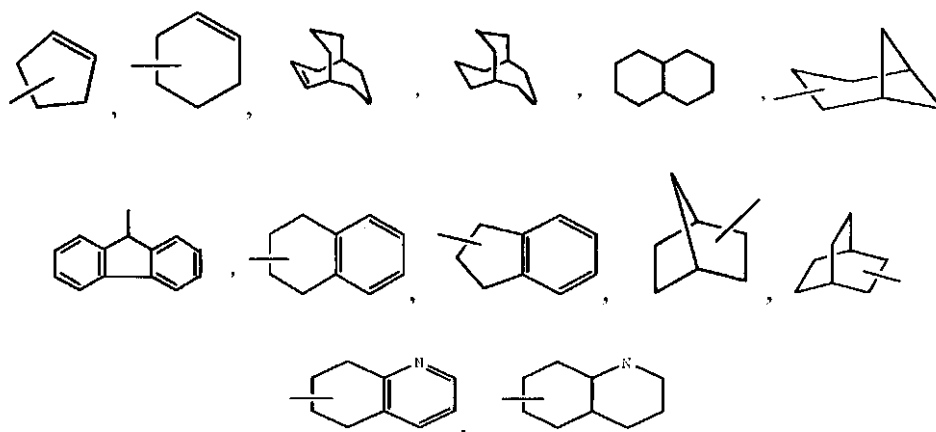
- El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal de los átomos designados. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo están reemplazados. Los sustituyentes cero no están presentes en restos aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura principal. Por ejemplo, debe entenderse que cuando (cicloalquil)alquilo se enumera como un sustituyente posible, el punto de unión de este sustituyente a la estructura principal está en la porción alquilo. Son doble enlaces, como se usa en la presente memoria, dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

- Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto o estructura estable pretende implicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de la mezcla de reacción a un grado útil de pureza, y formulación posterior en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos enumerados en el presente documento no contengan ningún grupo N-halo, S(O)₂H ni S(O)H.

- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "resto carbocíclico" pretende indicar anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o, bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, pudiendo estar cualquiera de los mismos saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano, [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen anillos puenteados en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos de carbono se engarzan a dos átomos de carbono no adyacentes. Son puentes preferidos, uno o dos átomos de carbono. Debe apreciarse que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

- El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, tales como grupos fenilo y naftilo, pudiendo estar cada uno de los mismos sustituido.

- Por consiguiente, en compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillos,



y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los átomos disponibles de uno o más de los anillos. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y

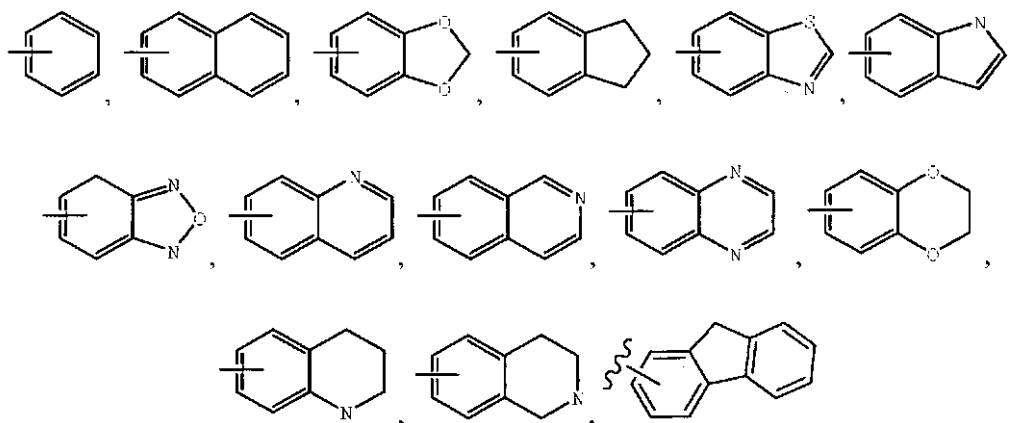


- 5 El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono, bi y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3 .

- 10 Por lo tanto, los ejemplos de grupos arilo incluyen:

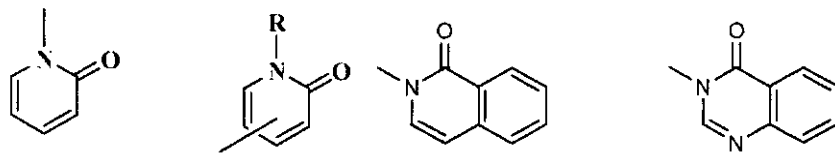


(fluorenilo) y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

- 15 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a grupos monocíclicos no aromáticos, sustituidos y sin sustituir, de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene un heteroátomo, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior, y con la condición adicional de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar acoplado en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El término "heterociclo"
- 20
- 25 incluye grupos "heteroarilo". Como permite la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está

opcionalmente sustituido adicionalmente con =O (oxo).

Los grupos heterocíclico monocíclico ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolino, oxazolidino, isoxazolino, tiazolidino, isotiazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepino, azepino, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolino sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotieno, y similares. Los grupos heterocíclico bicíclicos incluyen quinuclidino. Los grupos heterocíclico monocíclicos incluyen



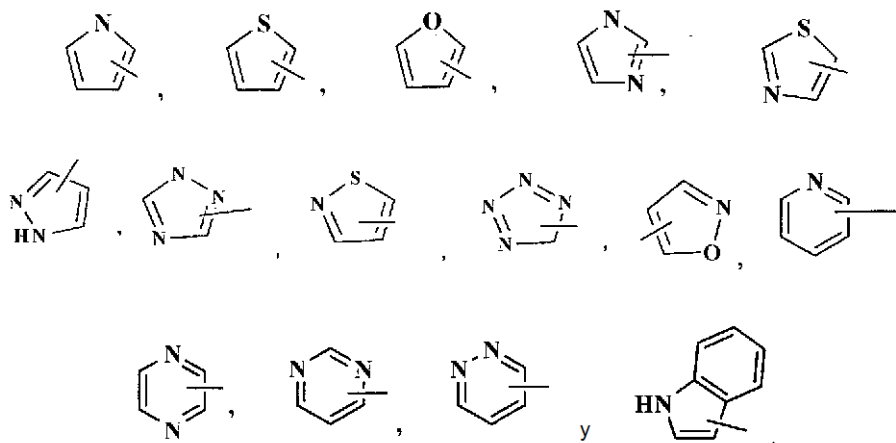
El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos, sustituidos y sin sustituir de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático, el otro o los otros anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar acoplado en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Como permite la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido adicionalmente con =O (oxo).

Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo terciarios ejemplares incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferidos incluyen



y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidino, piperidino y morfolino) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados entre los enumerados anteriormente

para el arilo, cicloalquilo, grupos heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado.

El término "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos mono y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso, los sustituyentes se seleccionan entre los enumerados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse por un experto en este campo para proporcionar compuestos y restos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma libre (sin ninguna ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye la referencia a la forma de libre y a sales de la misma. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal(es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I), contiene tanto un resto básico, tal como una amina o un anillo piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de amina y metal aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso, seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como trietilaminas, tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas y sales similares farmacéuticamente aceptables con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales monoclóhidrato, hidrógenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica fabricando sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales y orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; y sales álcali u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, se encuentran listas de sales adecuadas.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en forma de mezcla, forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de rotación limitada en torno a uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Abarca muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguido de cristalización.

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

Los compuestos de la fórmula (I) y sales del mismo pueden existir en sus formas tautoméricas, en las que se transponen átomos de hidrógeno a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en el puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Además, debe entenderse que también están dentro del alcance de la presente invención solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I). Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad quinasa, incluyendo la modulación de Btk. Otros tipos de actividad quinasa que pueden modular los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia de compuestos Tec, tales como, Bmx, Btk, Itk, Txk y Tec y mutantes de los mismos.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad quinasa, y particularmente la inhibición selectiva de la actividad de Btk o la inhibición de Btk y otras quinasas de la familia Tec tales como Itk. Dichas afecciones incluyen enfermedades mediadas por linfocitos B en las que los niveles de citocina se modulan como una consecuencia de señalización intracelular. Además, los compuestos de fórmula (I) tienen ventajosamente selectividad por la actividad de Btk y otras quinasas de la familia Tec, tales como Itk, sobre la actividad de Mk2, preferentemente de al menos 20 veces a más de 1.000 veces más selectiva.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" engloban el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluyen: (a) la prevención o retraso de la aparición de una patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga, (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o patología, y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus

síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de Btk y otras quinasas de la familia Tec, tales como Itk, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con citocinas incluyendo, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, tales como, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de Grave, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, soriasis; trastornos óseo destructores tales como enfermedad de reabsorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como septicemia, choque séptico y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa producida por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis soriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de reabsorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de mieloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa producida por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, CRS o tumor maligno y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión cardíaca y reperfusión renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2 y pénfigo vulgar. Los procedimientos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, soriasis, espondilitis anquilosante, artritis soriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, los procedimientos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de lesión por isquemia-reperfusión, incluyendo lesión cerebral por isquemia-reperfusión derivada de ictus y lesión cardíaca por isquemia-reperfusión derivada de infarto de miocardio. Otro procedimiento de tratamiento preferido es uno en el que la afección es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de quinasas de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como endoperoxido prostaglandina sintasa 2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa 2 (COX-2). Por consiguiente, como afecciones adicionales asociadas a Btk se incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, cefalea, dolor producido por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones retrovirales, incluyendo virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina y virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando en el presente documento se usan las expresiones “afección asociada a Btk” o “enfermedad o trastorno asociado a Btk”, cada una de ellas pretende incluir todas las afecciones identificadas anteriormente como se repite en su extensión, así como cualquier otra afección que esté afectada por la actividad Btk quinasas.

Por tanto, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de dichas afecciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administre en solitario o en combinación para inhibir Btk y otras quinasas de la familia Tec y/o tratar enfermedades.

Los procedimientos de tratamiento de afecciones asociadas con Btk quinasas pueden comprender administrar los compuestos de Fórmula (I) en solitario o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. Por consiguiente, una “cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir Btk y/o tratar enfermedades asociadas con Btk.

Como ejemplos de otros agentes terapéuticos se incluyen corticoesteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (AISC), Interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti TNF o receptor del TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o sus derivados.

Cuando los agentes terapéuticos anteriores se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como determine de otra manera un experto habitual en la técnica. En los procedimientos de la presente invención, dicho otro agente (o agentes) terapéutico puede administrarse antes, de manera simultánea con, o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que pueden tratar afecciones asociadas con la Btk quinasa, incluyendo afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α , como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración a animales, en particular mamíferos, de agentes biológicamente activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores bien conocidos dentro del campo de acción del experto habitual en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que va a formularse; el sujeto al cual va a administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración de la composición deseada; y el síntoma terapéutico al cual se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir diversos principios y aditivos diferentes además del agente activo, tales como principios adicionales que vayan a incluirse en la formulación por diversas razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección se encuentran en diversas fuentes de lectura disponibles, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., 1985.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad del tratamiento específico del sitio o de la cantidad del fármaco a administrar. La administración tópica se prefiere generalmente para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático preferido para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual, bucal, parenteral, tal como, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposomal. Pueden administrarse formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o prolongada. La liberación inmediata o prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de administración prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE[®] (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir voluminosidad, ácido alginico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, fabricados por compresión o liofilizados. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se

incluyen excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL[®]) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ[®]); y agentes que controlan la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934[®]). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y su uso.

Las composiciones ejemplares para administración por aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico y otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la absorción y/o biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes de dispersión o humectantes y suspensión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Como composiciones ejemplares para administración rectal se incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero que se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarla un experto habitual en la técnica e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo al día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, de la especie, edad y peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos, tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similar. Por tanto, cuando en el presente documento se utiliza el término "paciente", este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente especies de mamíferos, que están afectados por mediación de niveles enzimáticos de Btk.

Ensayos biológicos

Ensayo enzimático de Btk recombinante humana

A placas de 384 pocillos de fondo en V se añadieron los compuestos de ensayo, Btk recombinante humana (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido marcado con fluoresceína (1,5 mM), ATP (20 mM) y tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM en DMSO al 1,6 %), con un volumen final de 30 µl. Después de incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos, la reacción finalizó añadiendo a cada muestra 45 µl de EDTA 35 mM. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con relaciones de control no enzimáticas para la inhibición al 100 % y controles no inhibidores para inhibición al 0 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria que inhibe el 50 % de la actividad quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones.

Usando este ensayo, se determinaron los valores CI₅₀ de los siguientes compuestos. Véase la Tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	CI ₅₀ para la Inhibición de Btk, mM
1-3	0,49
2-2	1,3
2-12	0,016
2-13	0,015
2-16	0,016
2-18	0,016

(Continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ para la Inhibición de Btk, mM
2-24	0,80
2-25	3,1
2-35	0,016
2-43	0,52
3-9	0,017
3-18	2,7
3-19	1,8
3-39	0,016
3-45	0,016
3-48	0,39
3-49	0,69
3-69	0,015
3-75	0,92
3-83	0,94
3-101	0,018
3-114	0,54
3-116	1,6
3-122	0,018
3-124	1,8
3-130	0,002
4-3	0,39
5-2	0,016
5-7	0,018
5-9	0,0019
5-16	0,018
5-19	0,017
5-42	0,015
5-44	0,016
5-58	0,0022
5-62	0,017
5-69	0,002
5-73	0,018

(Continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ para la Inhibición de Btk, mM
5-86	0,91
8-3	0,016
10-2	4,5
10-3	4,9
10-4	0,017
11-1	0,015
12-1	0,018
17-1	1,1
19-1	0,017
20-1	0,51
24-1	0,017
24-17	0,015
24-33	0,47
24-34	0,41
31-2	0,70
31-3	1,5
33-1	0,0019
34-2	0,0020
38-2	0,0021
38-3	0,0014
39-4	0,0017
41-1	0,016
47-2	4,2
48-2	1,7
50-3	1,3
51-1	0,40
51-4	1,6
52-1	0,52
52-2	0,52
54-7	0,83
57-3	0,0021
57-13	0,015

(Continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ para la Inhibición de Btk, mM
57-16	0,0021
57-18	0,0022
57-20	0,015
57-37	0,0018
60-1	0,018
61-2	0,0022
66-2	0,016
66-16	0,0020
66-34	0,016
66-37	0,015
67-1	0,0022
70-2	0,0022
70-3	0,0023
70-5	0,0016
70-6	0,00080
70-9	0,0015
70-10	0,0010
70-11	0,0014
70-12	0,0013
70-13	0,00070
70-14	0,00090
73-1	0,54
75-3	0,0011
76-2	0,0013
76-10	0,018
76-15	0,0024
76-18	0,0018
76-25	0,0029
76-32	0,0032
76-41	0,018
76-44	0,018
76-51	0,0014

(Continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ para la Inhibición de Btk, mM
77-2	0,0019
78-2	0,0016
79-2	0,0169
79-3	0,015
79-4	0,016
80-1	0,0019
81-3	0,0019
81-15	0,0039
81-20	0,0022
82-1	0,0019
83-3	0,0014
83-4	0,0011

Ensayo de proliferación de linfocitos B esplénicos de ratón

A través de filtros se hicieron pasar bazo de ratones Balb/c (< 12 semanas de vida) y los eritrocitos se retiraron de los esplenocitos con tampón de lisado RBC (Sigma-Aldrich Chemical Co, St. Louis, MO). Los linfocitos T se empobrecieron por incubación sobre columnas de lana de nylon (Wako, Richmond, VA). Los linfocitos B esplénicos resultantes preparados de esta manera eran rutinariamente > 90 % CD19⁺ medido por análisis FACS. Se añadieron linfocitos B (1 X 10⁵ células por pocillo) a diluciones en serie de compuestos por triplicado en placas de 96 pocillos de fondo plano en RPMI 1640 (Invitrogen, Grand Island, NY), complementado con suero de ternero fetal (FCS, Summit Biotechnology, Fort Collins, CO) termo inactivado al 10 %, que contenía L-glutamina al 1 % (Invitrogen), gentamicina 50 mg/ml (Invitrogen) y β -mercaptoetanol 5 X 10⁻⁵ M (Sigma-Aldrich). Las células se estimularon con 10 mg/ml de fragmento F(ab')₂ de cabra anti IgG IgM de ratón de Affinipure (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA). Los cultivos se incubaron durante 72 horas y se impulsaron durante las últimas 6 horas con un mCi/pocillo de ³[H]-timidina (PerkinElmer, Boston, MA) antes de recoger en un recogedor de células Packard (PerkinElmer) y el recuento se realizó por escintilación líquida sobre un TopCount NXT de Packard (PerkinElmer). Se descubrió que los análogos más fuertes eran activos por debajo de 1 mM.

Ensayo de proliferación de linfocitos B amigdalinos humanos

Se extirparon las amígdalas de pacientes sometidos a amigdalectomía rutinaria. El tejido amigdalítico se trituró, se hizo pasar a través de filtros y las células mononucleares se aislaron en gradientes de densidad ficoll (Medios de Separación de Linfocitos; Mediatech Inc., Herndon, VA). Los linfocitos T se empobrecieron de células mononucleares por la formación de rosetas con eritrocitos de oveja (SRBC, Colorado Serum Company; Denver, CO). Linfocitos T amigdalinos preparados mediante este procedimiento eran rutinariamente >95 % CD19⁺ medido por análisis FACS. Se añadieron linfocitos B (1 X 10⁵ células por pocillo) a diluciones en serie de compuestos por triplicado en placas de 96 pocillos de fondo plano en RPMI 1640, (Invitrogen, Grand Island, NY), complementado con suero de ternero fetal (FCS, Summit Biotechnology, Fort Collins, CO) termo inactivado al 10 %, y que contenía antibiótico/antimicótico (Invitrogen, dilución 1:100) y gentamicina (Invitrogen, 5 mg/ml). Las células se estimularon con 40 mg/ml de fragmento F(ab')₂ de cabra anti IgG + IgM de ser humano de AffiniPure (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) en un volumen total de 0,2 ml. Los cultivos se incubaron durante 72 horas y se impulsaron durante las últimas 6 horas con un mCi/pocillo de ³[H]-timidina (PerkinElmer, Boston, MA) antes de recoger en un recogedor de células Packard (PerkinElmer) y el recuento se realizó por escintilación líquida en un TopCount NXT de Packard (PerkinElmer).

Ensayo de fosforilación de Btk

En presencia de inhibidores de Btk se incubaron células Ramos (~6 x 10⁶ células/ml) durante 1 hora a 37 °C antes de estimularse con fragmento (F(ab')₂ anti IgM+IgG de ser humano, Jackson ImmunoResearch, catálogo N° 109-006-127) a 50 mg/ml exactamente durante 2 minutos a 37 °C. Inmediatamente las células se fijaron añadiendo el mismo volumen de tampón I PhosFlow Fix BD previamente calentado (BD Biosciences, número de catálogo 557870) a

la suspensión celular. Después de incubar a 37 °C durante 10 minutos, las células se lavaron una vez con 3 ml de tampón de lavado FACS (FBS/PBS al 1 %) y se permeabilizaron añadiendo 0,5 ml de Tampón III Phosflow Perm BD™ frío (BD Biosciences, número de catálogo 558050) y se incubaron durante 30 minutos en hielo. Las células se lavaron dos veces más con 3 ml de tampón de lavado FACS BD, se volvieron a suspender en 100 ml de tampón de lavado FACS, se tiñeron con 20 ml de anti-Btk Alexa647 (pY551) (BD Biosciences, número de catálogo 558134), se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos en la oscuridad, y se lavaron una vez con 3 ml de tampón de lavado FACS. Las células se volvieron a suspenderse en 400 ml de tampón de lavado FACS y se analizaron usando FACSCalibur (BD Biosciences). Se recogieron datos de intensidad de fluorescencia media (IFM) en Alexa 647 (FL-4) y utilizaron para realizar cálculos de inhibición.

10 Ensayo FLIPR en Ramos

Se añadieron linfocitos B RA1 Ramos (ATCC CRL-1596) a una densidad de 2×10^6 células/ml en rojo fenol sin RPMI (Invitrogen 11835-030) y HEPES 50 mM (Invitrogen 15630-130) que contenía BSA al 0,1 % (Sigma A8577) a medio volumen de tampón de carga de calcio (kit de volumen BD para ensayos sensibles a probenecib, N° 640177) y se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. Células cargadas con colorante se sedimentaron (Beckmann GS-CKR, 1200 rpm, TA, 5 minutos) y se volvieron a suspenderse en rojo fenol sin RPMI a TA con HEPES 50 mM y FBS al 10 % a una densidad de 1×10^6 células/ml. Alícuotas de 150 µl (150.000/pocillo) se sembraron en placas de ensayo de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (BD 35 4640) y se centrifugaron brevemente (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 minutos, sin freno). A los pocillos se añadieron 50 µl de diluciones del compuesto en rojo fenol sin DMSO/RPMI al 0,4 % + HEPES 50 mM + FBS al 10 % y la placa se incubó a TA en la oscuridad durante 1 hora.

20 La placa de ensayo se centrifugó brevemente como se ha indicado anteriormente antes de medir los niveles de calcio.

Usando el FLIPR1 (Molecular devices) las células se estimularon añadiendo anti-IgM de ser humano de cabra (Invitrogen AHI0601) a 2,5 mg/ml. Se midieron los cambios en las concentraciones de calcio intracelular durante 180 segundos y se determinó el porcentaje de inhibición con respecto a los niveles de calcio máximos observados en presencia solo de estimulación. En la Tabla 2 se muestra la actividad biológica de determinados compuestos evaluados utilizando este ensayo.

Tabla 2.

Ejemplo	CI ₅₀ para inhibición de ensayo FLIPR en Ramos, mM
3-61	3,0
3-62	2,9
3-65	1,2
3-66	1,4
3-92	1,4
3-98	1,9
3-120	1,3
3-121	1,5
5-48	1,4
8-1	5,4
11-6	0,28
38-3	0,023
62-1	0,25
66-5	0,26
66-10	0,27
66-14	0,26

(Continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ para inhibición de ensayo FLIPR en Ramos, mM
66-39	0,26
66-40	0,27
70-13	0,011
70-14	0,014
75-3	0,016
76-7	0,24
76-15	0,048
76-25	0,014
76-26	0,018
76-32	0,038
76-43	0,26
76-49	0,014
76-51	0,017
80-2	0,016
81-1	0,015
81-7	0,26
81-14	0,021
81-15	0,042
82-1	0,017

Ensayo indicador NFAT-bla RA1

5 Linfocitos T Ramos que contenían una integración estable de un gen indicador de beta-lactamasa bajo el control de un elemento de respuesta NFAT (NFAT-bla RA1, Invitrogen, K1434) a una densidad de 100×10^3 células/pocillo se incubaron con los compuestos de ensayo a 37 °C durante 30 minutos antes de la estimulación con F(ab')₂ anti-IgM de ser humano (Jackson ImmunoResearch, 109-006-129) a 2,5 mg/ml durante 4,5 horas a 37 °C. Después de la estimulación, se añadió sustrato LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF2/AM, o CCF4/AM, Invitrogen) a cada pocillo y se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las placas de ensayo se leyeron en un LJJ Analyst, con valores de emisión iniciales sustraídos de un sustrato que contenía solo blanco con medio en el medio de ensayo (sin células). Se utilizaron las proporciones de emisión 460 nm/530 nm (excitación a 405 nm) para calcular la cantidad de estimulación.

Exposición al antígeno KLH y medición de anticuerpos

15 Ratones BALB/c hembra (6-8 semanas de vida) se inmunizaron por vía intraperitoneal (IP) con 250 mg de hemocianina de lapa californiana (KLH, *Keyhole Limphet Hemocyanin*) (Pierce, Rockford, IL) en solución salina tamponada con fosfato (PBS). A los ratones en grupos apropiados se les administró la dosis como se ha indicado. La sangre se recogió 14 días después de la inmunización, el suero se separó y se analizó con respecto a titulaciones de IgG anti-KLH por ELISA. En resumen, placas de 96 pocillos se revistieron con KLH en PBS, se bloquearon y se añadieron diluciones en serie de muestras de suero de ensayo. Los anticuerpos anti-KLH capturados se detectaron usando anticuerpo específico de IgG de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL) y el sistema de sustrato TMB peroxidasa (Kirkegaard y Perry Laboratories, Gaithersburg, MD).

20 Las densidades ópticas de las placas reveladas se cuantificaron en un lector de placa Elisa SpectraMax Plus (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Cuando el compuesto del Ejemplo 76-15 se administró dos veces al día, inhibió la respuesta anti-IgG KLH al 29 % y 56 % a 10 mg/kg y 30 mg/kg, respectivamente.

Procedimientos de preparación

Pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) por la ruta indicada en el Esquema 1. Un ácido 2-hidrazinobenzoico **1-1** (en el que X es el sustituyente A de Fórmula (I) o un precursor adecuado para dicho sustituyente, tal como bromo) puede reaccionar con una ciclohexanona adecuada **1-2** (en la que Y representa uno o más de los sustituyentes D¹ y/o D² de Fórmula (I) o un precursor para dicho o dichos sustituyentes) en un disolvente adecuado con un catalizador adecuado, por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, o ácido acético (en cuyo caso, el disolvente también puede servir como catalizador), a una temperatura adecuada (por ejemplo, la temperatura de reflujo del disolvente) para proporcionar el derivado de tetrahidrocarbazol correspondiente **1-3** (en el que las líneas de puntos representan enlaces sencillos). Esta reacción se conoce comúnmente como la síntesis de indol de Fischer, y es bien conocida en la bibliografía química (por ejemplo, véase J. Kamata y col., Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 1071). Como alternativa, la síntesis de indol de Fischer puede realizarse en dos etapas consecutivas: **1-1** puede hacerse reaccionar con **1-2** en condiciones adecuadas (tales como en un disolvente adecuado, tal como etanol o agua, opcionalmente con un catalizador adecuado, tal como ácido p-toluenosulfónico) para formar la hidrazona **1-4**, que después puede hacerse reaccionar adicionalmente en condiciones adecuadas (por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, ácido acético con cloruro de cinc, o ácido trifluoroacético) para formar **1-3** (por ejemplo, véase J. Lancelot y col., Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 2652; X. Li y R. Vince, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2942; o G. Romeo y col., Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5211).

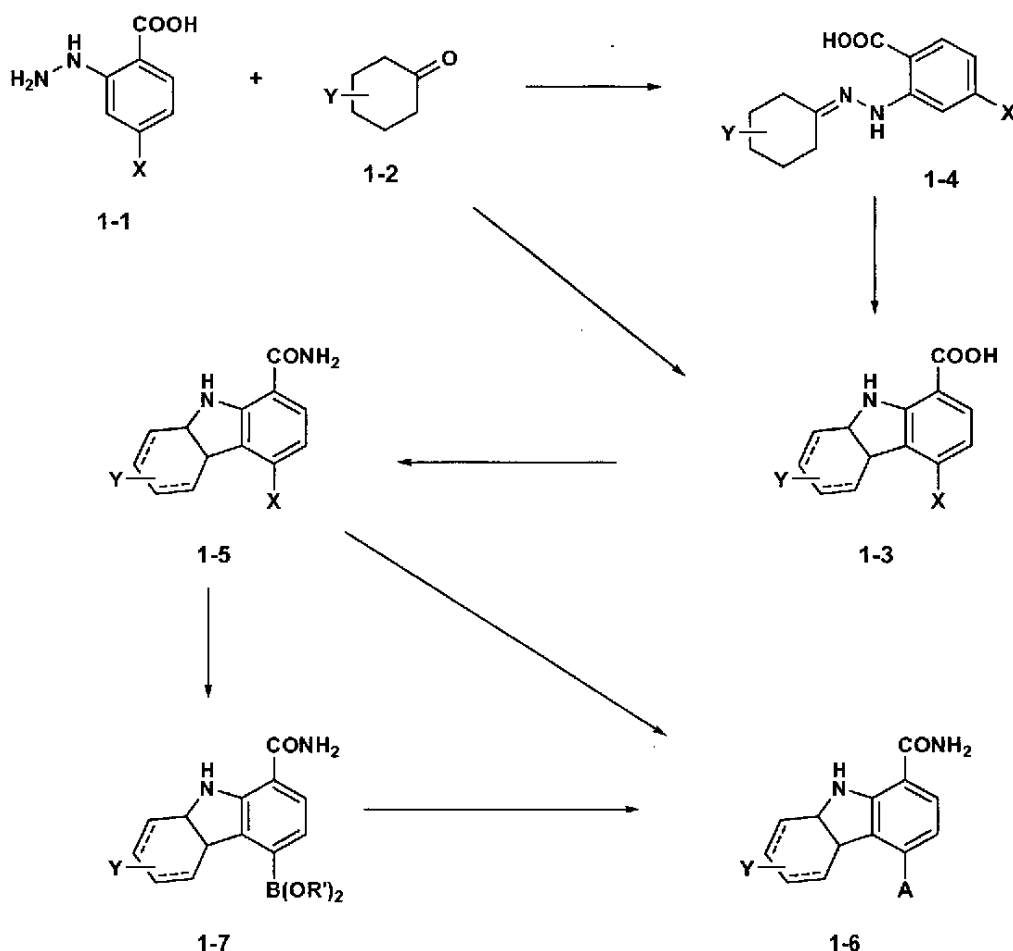


Figura 1.

Los materiales de partida que se muestran en la Figura 1 pueden prepararse usando procedimientos conocidos que se conocen en la bibliografía química. Por ejemplo, el compuesto **1-1** puede prepararse a partir del ácido antranílico correspondiente (véase, por ejemplo, L. Street y col., J. Med. Chem. 1993, 36, 1529). Como otro ejemplo, el compuesto **1-2**, en el que Y es etoxycarbonilo acoplado a la posición 3 puede prepararse a partir de 3-hidroxibenzoato de etilo (véase, por ejemplo, J. Hirsch y col., J. Org. Chem. 1986, 51, 2218).

Si se desea, el tetrahidrocarbazol **1-3** (en el que las líneas de puntos representan enlaces sencillos) pueden convertirse en el carbazol **1-3** (en el que las líneas de puntos representan enlaces dobles) por tratamiento en condiciones de oxidación adecuadas, por ejemplo por tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura adecuada (por ejemplo, véase J. Kamata y col., Chem.

Pharm. Bull. 2004, 52, 1071). Esta conversión de un tetrahidrocarbazol en un carbazol también puede realizarse en una secuencia diferente con las otras transformaciones sintéticas indicadas en la Figura 1, por ejemplo, en la etapa de la estructura 1-5 o 1-6.

El ácido carboxílico **1-3** puede convertirse en la carboxamida **1-5** usando procedimientos bien conocidos en la bibliografía química, por ejemplo por conversión de **1-3** en el cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo, seguido de tratamiento con amoníaco; o por tratamiento con amoníaco en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como carbodiimida o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.

En el caso en el que X es un precursor adecuado para A, tal como bromo, **1-5** puede convertirse en **1-6** usando procedimientos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, **1-5** (X = Br) puede calentarse con piperidina para proporcionar **1-6** (A = 1-piperidilo). También, **1-5** (X = Br) puede convertirse en **1-6** (A = por ejemplo, un grupo aromático, tal como fenilo, naftilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo opcionalmente sustituido, o similares) por tratamiento con un ácido arilborónico o éster del ácido arilborónico adecuado en presencia de un catalizador adecuado, tal como (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropalladio o tetraquis(trifenilfosfina)palladio, con una base adecuada, tal como carbonato potásico o fosfato tripotásico, en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, tales como tolueno, 1,4-dioxano o tolueno-etanol-agua. Esta reacción, conocido comúnmente como el acoplamiento de Suzuki, es bien conocido en la bibliografía química. Como alternativa, el compuesto **1-5** (X = Br) puede convertirse en un éster boronato **1-7** (en el que B(OR')₂ es, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), por ejemplo por tratamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de una combinación adecuada de catalizador y ligando, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipalladio y triciclohexilfosfina, con una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano (véase, por ejemplo, L. Wang y col., J. Med. Chem. 2007, 50, 4162). El éster boronato **1-7**, o el ácido borónico derivado **1-7** (R' = H) preparado por hidrólisis del éster boronato usando procedimientos conocidos en la bibliografía, puede convertirse después en el compuesto **1-6** usando la reacción de acoplamiento de Suzuki o una reacción similar como se ha descrito anteriormente para la conversión directa de **1-5** en **1-6**.

Muchos ácidos borónicos y ésteres boronato adecuados para su uso en la conversión de **1-5** en **1-6** (en el que A es un grupo arilo o heteroarilo) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse a partir del arilo correspondiente o derivados heteroarilo, tales como bromuros, cloruros o trifluorometanosulfonatos, usando procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo como se ha descrito anteriormente para la conversión de **1-5** en **1-7**. Dichos bromuros de arilo, cloruros o trifluorometanosulfonatos están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía química, o pueden prepararse usando transformaciones sintéticas bien conocidas.

En algunos casos puede ser deseable convertir la amida primaria de la estructura **1-5** en un grupo funcional diferente, por ejemplo para prevenir reacciones indeseadas o para mejorar la solubilidad para transformaciones sintéticas posteriores. Un ejemplo se muestra en la Figura 2. El compuesto **2-1** (equivalente al compuesto **1-5** en la Figura 1) puede convertirse en el nitrilo correspondiente **2-2**, por ejemplo, por tratamiento en condiciones adecuadas con oxicloruro de fósforo. El compuesto **2-2** (X = Br) puede después convertirse en el compuesto **2-4**, tanto directamente como a través de conversión en un éster boronato intermedio o ácido borónico **2-3**, como se ha descrito anteriormente, seguido de hidrólisis del nitrilo **2-4** en la carboxamida **2-5** usando procedimientos conocidos en la bibliografía química.

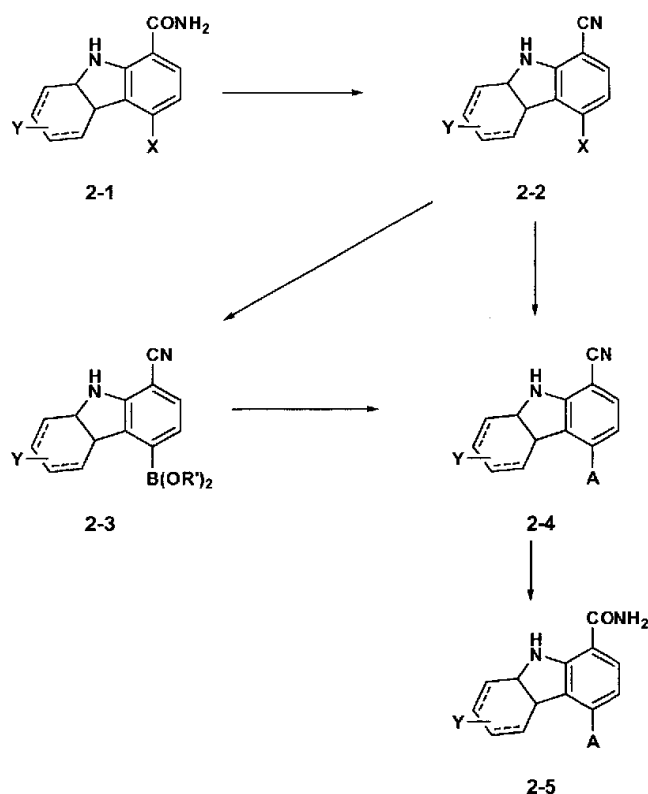


Figura 2.

La manipulación de sustituyentes en los compuestos de Fórmula (I) puede realizarse usando diversos procedimientos que son bien conocidos en la bibliografía química. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 3, si el sustituyente Y en el compuesto 1-5 (en el que X es A de Fórmula (I) o un precursor para A) es un éster, tal como un etil éster (compuesto 3-1), este éster puede convertirse en otro sustituyente, por ejemplo por hidrólisis en el ácido correspondiente 3-2, por ejemplo, usando una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico en agua, seguido de conversión en la amida 3-3 usando cualquiera de una gran diversidad de procedimientos bien conocidos en la bibliografía química.

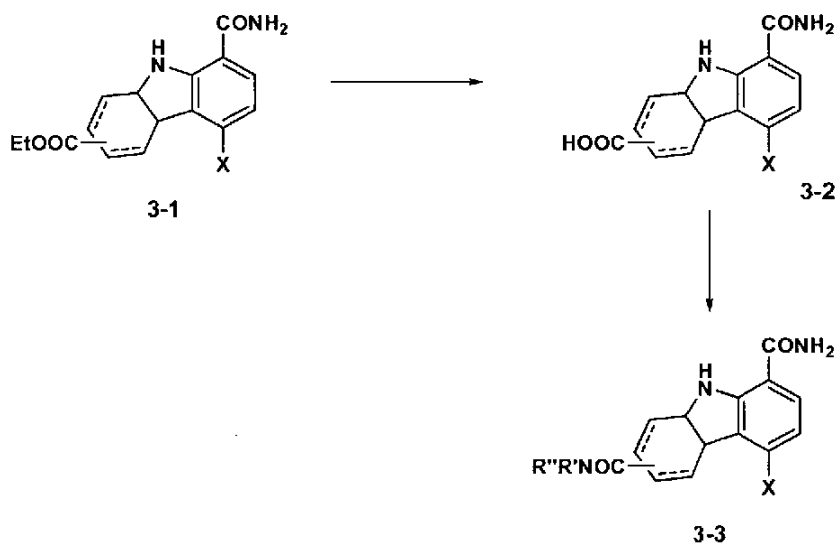


Figura 3.

Otros ejemplos de manipulación de un sustituyente se muestran en la Figura 4. Un éster, tal como el etil éster (compuesto 4-1) puede convertirse en un alcohol, aldehído o cetona usando procedimientos sintéticos convencionales bien conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, el tratamiento del éster con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio puede proporcionar el carbinol primario 4-2. Como alternativa, el éster puede convertirse en un carbinol

terciario **4-3** (en el que R y R' son iguales) por tratamiento con un reactivo organometálico adecuado, tal como un haluro de alquilmagnesio o un alquil litio. Como alternativa, el éster puede convertirse en una cetona **4-4**, por ejemplo, por hidrólisis en el ácido carboxílico, conversión en una N,O-dialquilhidroxamida y tratamiento de este intermedio con un reactivo organometálico adecuado. Una cetona **4-4** puede convertirse en un alcohol terciario **4-3** (en el que R y R' son iguales o diferentes) por tratamiento con un reactivo organometálico adecuado, o en un alcohol secundario **4-5** por tratamiento con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio. Como alternativa, un alcohol primario **4-2** puede convertirse en un aldehído **4-6**, que puede convertirse en un alcohol secundario **4-5** por tratamiento con un reactivo organometálico adecuado.

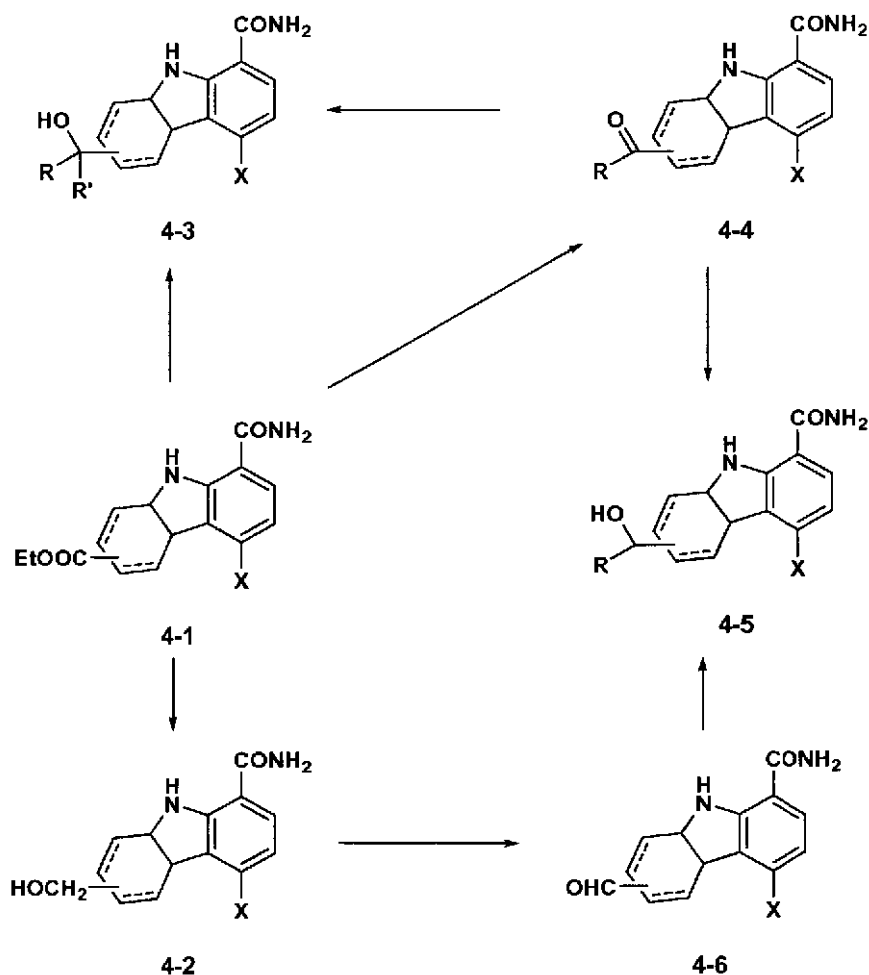


Figura 4.

Otros ejemplos de manipulación de un sustituyente se conocen en la Figura 5, que hace uso de transformaciones bien conocidas en la bibliografía química. Por ejemplo, un carbinol **5-1** (en el que R y R' pueden ser, por ejemplo, hidrógeno o alquilo; obtenidos a partir de un éster usando las transformaciones ilustradas en la Figura 4) puede convertirse en un éter **5-2** (R¹ = por ejemplo alquilo) por tratamiento con un agente de alquilación, tal como un haluro de alquilo o trifluorometanosulfonato alquilo, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, o por tratamiento con un carbinol R¹OH en presencia de un catalizador, tal como ácido trifluoroacético. Como alternativa, un carbinol **5-1** puede convertirse en un éster **5-3** (R² = por ejemplo alquilo o arilo) o carbamato **5-3** (R² = por ejemplo alquilamino o dialquilamino) por tratamiento con un agente de acilación, tal como un anhídrido de ácido, cloruro de ácido o cloruro de carbamilo en presencia de una base, tal como una trialkilamina o piridina, o por tratamiento con un ácido en presencia de un agente de acoplamiento, tal como carbodiimida o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. Como alternativa, un carbinol **5-1** puede convertirse en un derivado **5-4**, en el que X es un grupo saliente, tal como bromuro, metanosulfonato, toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato. Después, el compuesto **5-4** puede convertirse en una amina **5-5** (en la que R³ y R⁴ son, por ejemplo hidrógeno, alquilo o arilo, o R³ y R⁴ forman un anillo heterocíclico) por tratamiento con una amina adecuada HNR³R⁴. Como alternativa, el compuesto **5-4** puede convertirse en una amina primaria **5-5** (en la que R³ y R⁴ son los dos hidrógenos) por tratamiento con azida sódica para proporcionar **5-4** (en el que X es N₃), seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como trifenilfosfina en presencia de agua (conocida comúnmente como la reducción de Staudinger). El compuesto **5-4** también puede convertirse en un derivado heterocíclico **5-6**, por ejemplo, por

tratamiento con un heterociclo ZH en condiciones adecuadas. Son ejemplos de Z en la estructura **5-6**, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo y imidazol-1-ilo.

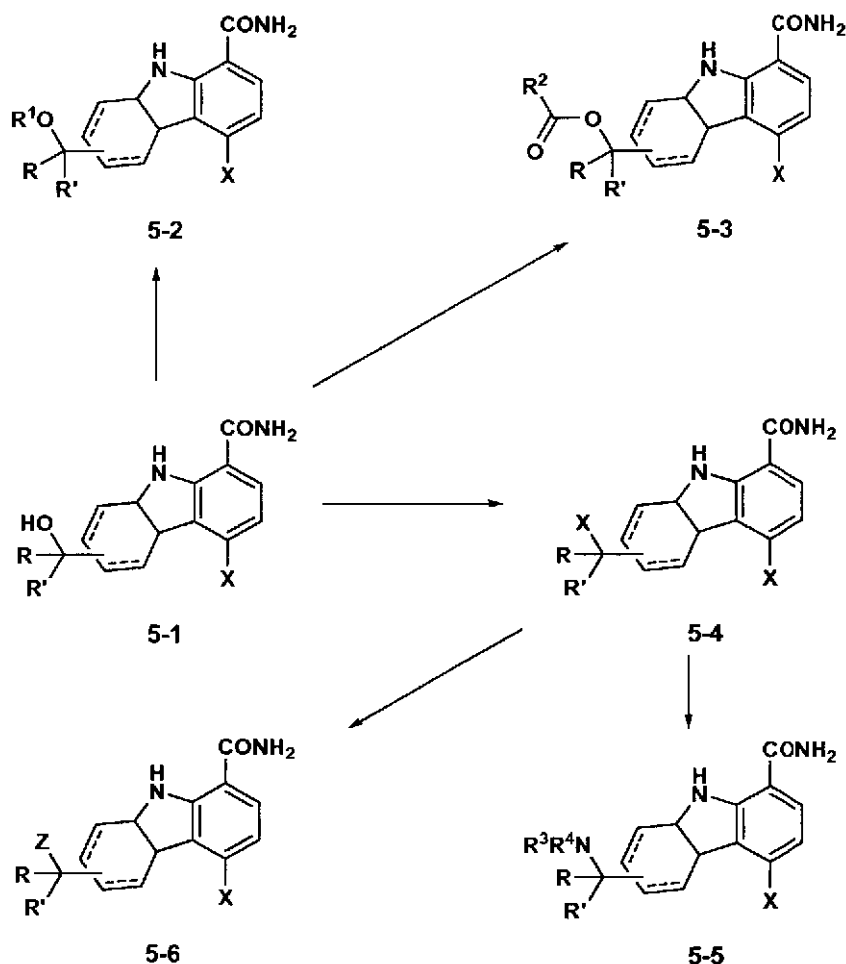


Figura 5.

Otros ejemplos de manipulación de un sustituyente se conocen en la Figura 6, que hace uso de transformaciones bien conocidas en la bibliografía química. Por ejemplo, un carbinol **6-1** que tiene al menos un hidrógeno beta con respecto al grupo hidroxilo (en el que R , R' y R'' pueden ser, por ejemplo, hidrógeno o alquilo; preparados, por , usando transformaciones ilustradas en la Figura 4) puede convertirse en un alqueno **6-2**, por ejemplo, por deshidratación, en presencia de un catalizador ácido, o por conversión del hidroxilo en un grupo saliente, tal como metanosulfonato, toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato, seguido de tratamiento con una base adecuada. Un alqueno **6-2** puede convertirse en **6-3** por reducción del doble enlace, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón. Como alternativa, un carbinol **6-1** puede reducirse directamente a **6-3**, por ejemplo, por tratamiento con un trialquilsilano en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético. Como alternativa, un alqueno, tal como **6-2** puede convertirse en un diol **6-4**, por ejemplo, por tratamiento con N-óxido de 4-, en presencia de tetraóxido de osmio. Un diol **6-4** puede convertirse en un monoéster o un diéster **6-5** (en el que uno o ambos de R^1 y R^2 son un grupo acilo), o en un monoéter o un diéter **6-5** (en el que uno o ambos de R^1 y R^2 es, por ejemplo, un grupo alquilo), o en un monocarbamato o un dicarbamato **6-5** (en el que uno o ambos de R^1 y R^2 son un grupo carbamilo), o en un compuesto en el que R^1 y R^2 son independientemente alquilo, acilo o carbamilo, o en un compuesto en el que R^1 y R^2 forman un grupo heterocíclico, tal como un 1,3-dioxolano, un 1,3-dioxano, o un 1,3-dioxolan-2-ona, usando procedimientos convencionales bien conocidos en la bibliografía química.

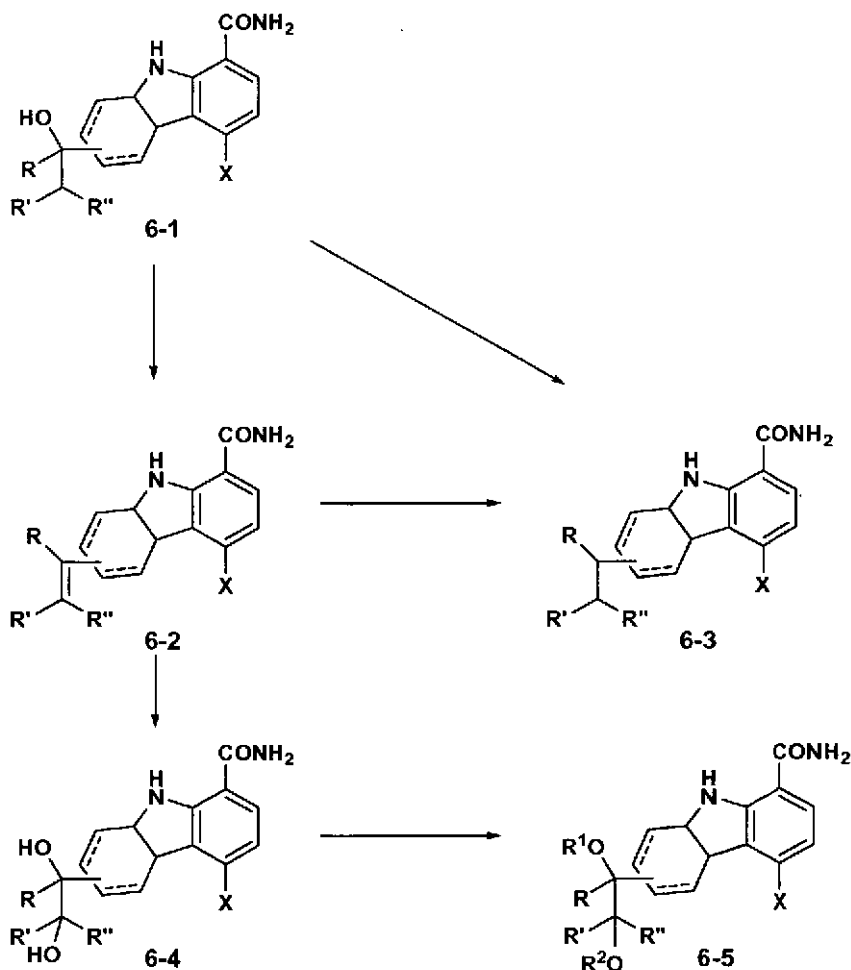


Figura 6.

Otros ejemplos de manipulación de un sustituyente se conocen en la Figura 7, que hace uso de transformaciones bien conocidas en la bibliografía química. Por ejemplo, un aldehído o cetona **7-1** (R = hidrógeno o, por ejemplo, alquilo, respectivamente, preparado por ejemplo usando las transformaciones que se muestran en la Figura 4) puede convertirse en una amina **7-2** (en el que, por ejemplo, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo, o R^1 y R^2 forman juntos un anillo heterocíclico, tal como piperidina, pirrolidina o morfolina) por tratamiento de **7-1** con una amina HNR^1R^2 en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, o por tratamiento de **7-1** con una amina HNR^1R^2 con retirada de agua para formar una imina intermedia, seguido de reducción de la imina con un agente reductor adecuado. Como alternativa, **7-1** puede convertirse en una olefina **7-3** por tratamiento con un reactivo adecuado, tal como un haluro de alquiltrialfosfonio o un fosfonato de dialquilo, en presencia de una base adecuada, una transformación bien conocida en la bibliografía como la reacción de Wittig. Después, la olefina resultante **7-3** puede convertirse en diversos compuestos distintos, por ejemplo, mediante la transformación de **6-2** en la Figura 6 como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, **7-1** puede convertirse en un éster fenólico o un éster de carbinol **7-4** (en el que R = formilo o acilo) por tratamiento con un agente de oxidación, tal como ácido 3-cloroperoxisbenzoico, ácido peroxiacético, ácido peroxitrifluoroacético o una mezcla de peróxido de hidrógeno y un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, en una reacción bien conocida en la bibliografía química como el reordenamiento de Baeyer-Villiger. Un compuesto **7-4** (R = formilo o acilo) puede convertirse en un fenol o carbinol **7-4** (R = H) por hidrólisis por procedimientos bien conocidos. Después, el fenol o carbinol **7-4** puede convertirse en, por ejemplo, un éster **7-4** (R = acilo), éter **7-4** (R = por ejemplo alquilo) o carbamato **7-4** (R = carbamilo) usando procedimientos bien conocidos.

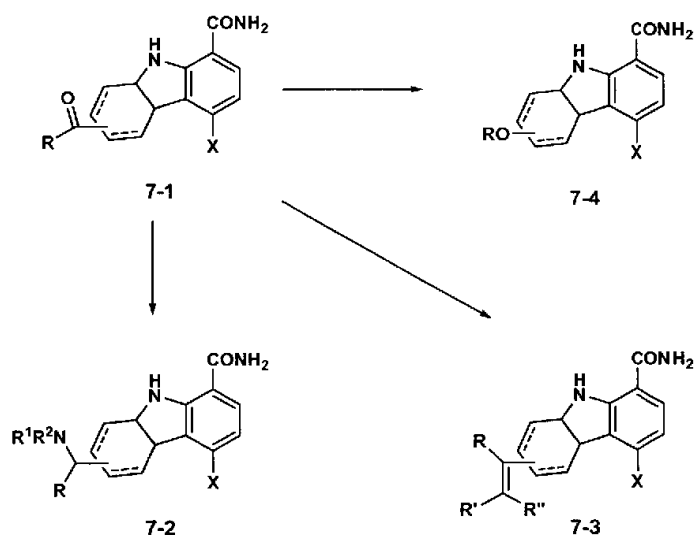


Figura 7.

Otros ejemplos de manipulación de un sustituyente se conocen en la Figura 8, que hace uso de transformaciones bien conocidas en la bibliografía química. Un ácido carboxílico **8-1** (preparado, por ejemplo, como se muestra en la Figura 3) puede convertirse en una acil azida **8-2**, por ejemplo, por tratamiento con fosforazidato de difenilo (difencil fosforil azida). La acil azida puede convertirse sin aislamiento en un isocianato **8-3**, por ejemplo por calentamiento. El isocianato puede convertirse en una urea **8-4** (en la que R y R' son independientemente, por ejemplo, hidrógeno o alquilo, o tomadas juntas pueden formar un anillo, tal como piperidina, pirrolidina o morfolina). Como alternativa, la acil azida **8-2** puede calentarse en presencia de un alcohol para proporcionar un carbamato **8-5** (en el que R es, por ejemplo, alquilo o bencilo). El carbamato **8-5** puede convertirse en un amina primaria **8-6** por hidrólisis, o (en el caso en el que R es bencilo) por tratamiento con, por ejemplo, hidrógeno o formiato amónico en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o con bromuro de hidrógeno en ácido acético. En estas transformaciones, una acil azida intermedia **8-2** y/o isocianato **8-3** pueden aislarse, o puede realizarse la secuencia de etapas completas de conversión de un ácido **8-1** en una tiourea **8-4** o un carbamato **8-5** sin aislar los intermedios.

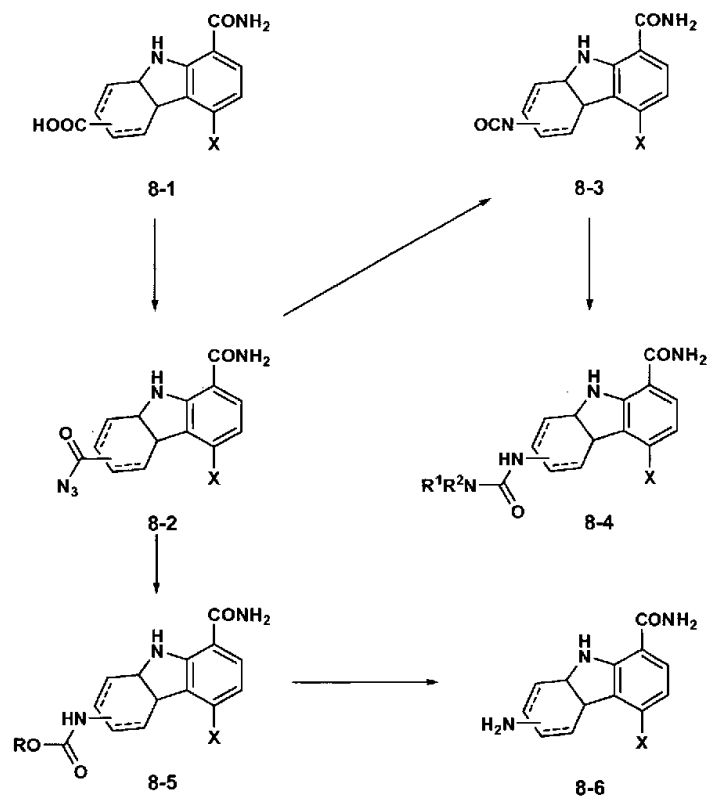


Figura 8.

Otro ejemplo de manipulación de un sustituyente se muestra en la Figura 9. El sustituyente nitro del compuesto **9-1** (en el que Y puede representar D¹ y/o D² de Fórmula (I) o un precursor para D¹ y/o D²), preparado, por ejemplo, por acoplamiento de Suzuki del compuesto **1-5** en la Figura 1 con un ácido bencenoborónico sustituido con nitro, puede reducirse usando procedimientos bien conocidos para proporcionar una anilina correspondiente **9-2**, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un agente reductor, tal como cinc o cloruro de estaño (II), en un ácido, tal como ácido clorhídrico, o hierro en ácido acético.

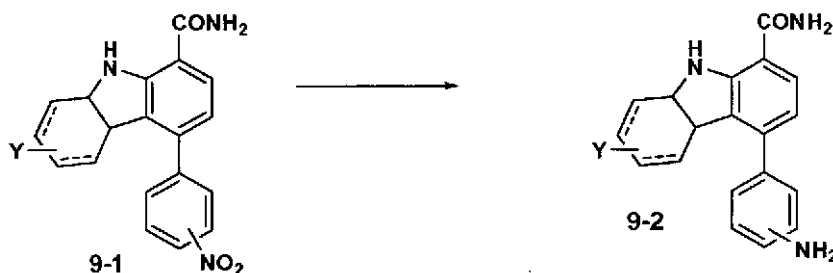


Figura 9.

Cualquier sustituyente de amina (por ejemplo, **5-5** en la Figura 5, **7-2** en la Figura 7, **8-6** en la Figura 8 o **9-2** en la Figura 9), en los que la amina es primaria o secundaria, pueden convertirse en otro sustituyente usando procedimientos bien conocidos en la bibliografía química. Son ejemplos, reacción con un ácido carboxílico, un haluro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico para proporcionar una amida; reacción con un isocianato, arilo carbamato o cloruro de carbamilo para proporcionar una urea; reacción con un éster cloroformiato para proporcionar un carbamato; reacción con un haluro de sulfonilo o anhídrido sulfónico para proporcionar una sulfonamida o sulfonimida; reacción con un haluro de sulfamilo para proporcionar una sulfamida; y reacción con un aldehído o cetona en presencia de un agente reductor adecuado para proporcionar una amina alquilada.

Otro ejemplo de transformaciones de dicho sustituyente de amina es reacción con un haluro de arilo o heteroarilo (tal como, por ejemplo, una 2-cloropiridina, 2-cloroquinolina, 2-cloroisoquinolina o 4-cloroquinazolina), en presencia o en ausencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, para proporcionar una amina arilada. (El caso en el que se usa un catalizador de paladio se conoce de manera habitual en la bibliografía química como la aminación de Buchwald). Otro ejemplo es reacción con un reactivo bifuncional, tal como, por ejemplo, un hidroxiácido o lactona o cloruro de haloácido o ácido haloalcanoico (para formar una lactama) o una divinilsulfona (para formar un dióxido de tiomorfolina) en condiciones adecuadas. En el caso de reacción con dicho reactivo bifuncional, ambas etapas de reacción pueden alcanzarse en una operación sintética, o como alternativa, la reacción con una funcionalidad puede seguirse de aislamiento de un intermedio, seguido de reacción con la otra funcionalidad.

Otro ejemplo de manipulación adicional de un sustituyente es la conversión de un sustituyente adecuado en un grupo arilo (tal como bromo, cloro o trifluorometanosulfonato) para dar un grupo arilo o heteroarilo, por ejemplo mediante acoplamiento de Suzuki como se ha descrito previamente. Otro ejemplo de manipulación adicional de un sustituyente adecuado en un grupo arilo (tal como bromo, cloro o trifluorometanosulfonato) es la conversión de este sustituyente en una amina o sustituyente de anilina (por tratamiento con una amina primaria o secundaria o anilina en condiciones adecuadas, ampliamente divulgada en la bibliografía química y, cuando se realiza en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, conocido comúnmente como aminación de Buchwald). Otro ejemplo de manipulación adicional de un sustituyente adecuado en un grupo arilo (tal como bromo, cloro o trifluorometanosulfonato) es la conversión de este sustituyente en una amida por reacción con una amida primaria o secundaria o una lactama en condiciones adecuadas divulgadas ampliamente en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de una sal de cobre (I) y un ligando de diamina).

La secuencia de transformaciones sintéticas (por ejemplo, el orden de manipulaciones de los sustituyentes X e Y y el grupo de ácido carboxílico en el compuesto **1-3**) puede variarse dependiendo de la naturaleza del compuesto que quiera prepararse, y puede determinarse por un experto en la materia a través de la consideración de las estabilidades de los diversos sustituyentes a las condiciones de reacción que deban realizarse.

En algunos casos, puede ser deseable para uno o más grupos funcionales en materiales de partida o intermedios estar presentes en una forma protegida. En dichos casos, la retirada del grupo protector puede realizarse en una etapa adecuada de la secuencia sintética, seguido de manipulación adicional del grupo funcional si se desea. Dichos grupos protectores y sus usos y retirada son bien conocidos para los expertos en la materia.

En todas las transformaciones que se han descrito anteriormente, y en las transformaciones relacionadas, las reacciones pueden realizarse en disolventes adecuados, seleccionados por solubilidad o compatibilidad con los reactantes y reactivos o por otras propiedades, tales como punto de ebullición o capacidad para facilitar que se realice la reacción. Habitualmente, las reacciones se realizan a una temperatura seleccionada para proporcionar una velocidad de reacción conveniente, normalmente de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, o por

encima del punto de ebullición si la reacción se realiza en un recipiente a presión. Generalmente, las transformaciones descritas son bien conocidas en la bibliografía química, y un experto en materia de síntesis orgánica estará familiarizado con disolventes adecuados, catalizadores, reactivos y condiciones adecuadas para realizar las transformaciones descritas, así como con variaciones adecuadas de las secuencias de las transformaciones usadas para proporcionar un producto deseado.

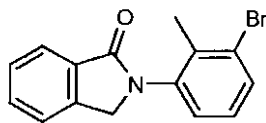
En caso de que las líneas de puntos de Fórmula (I) representen enlaces sencillos y los sustituyentes D¹ y/o D² estén presentes, o si los sustituyentes D¹ y/o D² portan un centro quiral, o si el sustituyente A porta un centro quiral, son posibles los enantiómeros. Si las líneas de puntos representan enlaces sencillos y además uno o más de los sustituyentes A, D¹ y/o D² porta un centro quiral, o si las líneas de puntos representan dobles enlaces y dos o más de los sustituyentes A, D¹ y/o D² portan centros quirales, son posibles los diastereómeros. Además, en algunos casos, la rotación restringida en torno a determinados enlaces, particularmente el enlace que une al sustituyente A en la Fórmula (I), puede dar lugar a isómeros ópticos, conocidos como atropisómeros, incluso cuando no hay presente ningún átomo quiral. Puede prepararse un compuesto enriquecido enantioméricamente o diastereoméricamente usando un material de partida enriquecido enantioméricamente o diastereoméricamente (por ejemplo, **1-2** para la síntesis indicada en la Figura 1, o acoplamiento de **1-5** o **1-7** con un reactivo enantioméricamente enriquecido, o acilación de un sustituyente de amina o hidroxilo con un reactivo de acilación enriquecido enantioméricamente). Como alternativa, pueden usarse materiales de partida o reactivos racémicos, seguido de separación de enantiómeros o diastereómeros, por ejemplo usando HPLC quiral o usando procedimientos químicos bien conocidos en la bibliografía química. Dicha separación puede realizarse en cualquier etapa adecuada en la secuencia sintética, o el compuesto final de Fórmula (I) puede separarse en enantiómeros o diastereómeros.

Ejemplos

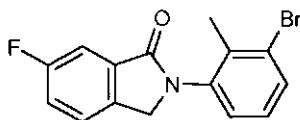
La preparación de compuestos de Fórmula (I), e intermedios usados en la preparación de compuestos de Fórmula (I), puede prepararse usando procedimientos que se muestran en los siguientes ejemplos y por procedimientos relacionados. Los procedimientos y condiciones usadas en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, si no que pretenden demostrar cómo se preparan los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan por un procedimiento descrito en el presente documento, generalmente están disponibles en el mercado, o se informa de ellos en la bibliografía química, o pueden prepararse usando procedimientos que se describen en la bibliografía química.

En los ejemplos dados, la frase "secado y concentrado" se refiere generalmente a secado de una solución en un disolvente orgánico sobre sulfato sódico o sulfato de magnesio, seguido de filtración y retirada del disolvente del filtrado (generalmente a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se esté preparando). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un aparato de cromatografía a presión media de Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o mezcla de disolventes indicado. Se realizó cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (HPLC) usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, Phenomenex Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similar) de un tamaño adecuado para la cantidad de material que se esté separando, eluyendo generalmente con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, conteniendo también ácido trifluoroacético al 0,1 % o 0,05 % o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elusión adecuada para el tamaño de columna y separación que quiere conseguirse. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, version 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usaron las siguientes abreviaturas:

NaHCO₃ (ac.) - bicarbonato sódico acuoso saturado
 salmuera - cloruro sódico acuoso saturado
 DCM - diclorometano
 DIEA - N,N-diisopropiletilamina
 DMAP - 4-(N,N-dimetilamino)piridina
 DMF - N,N-dimetilformamida
 DMSO - dimetilsulfóxido
 EDC - clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
 EtOAc - acetato de etilo
 HOAT - 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 HOBT - hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 ta - temperatura ambiente (generalmente, aproximadamente 20-25 °C)
 TEA - trietilamina
 TFA - ácido trifluoroacético
 THF - tetrahidrofurano

Intermedio 1-1Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoindolin-1-ona

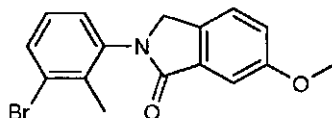
Una solución de 3-bromo-2-metilnilina (10 g, 53,7 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C se trató con TEA (14,98 ml, 107 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-(clorometil)benzoilo (10,16 g, 53,7 mmol) en DCM (50 ml) durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (aprox. 1 l), se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, y se concentró para retirar la mayoría del disolvente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM (2 x 10 ml) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(clorometil)benzamida en forma de un sólido de color blanco (8,0 g). El filtrado se concentró adicionalmente, dando como resultado un precipitado adicional que se recogió por filtración y se lavó con DCM (2 x 10 ml) para proporcionar más cantidad de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(clorometil)benzamida en forma de un sólido de color blanco (3,06 g), para un rendimiento combinado del 61 %. Espectro de masas 338, 340, 342. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoindolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, 12 %). Una solución de la N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(clorometil)benzamida (11,06 g, 32,7 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una mezcla de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, prelavada con hexano, 1,70 g, 42,5 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, después se trató con agua. El precipitado se recogió por filtración, se secó y se combinó con el material purificado por cromatografía en columna (véase anteriormente) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoindolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo (9,41 g, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,96 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,58 - 7,67 (2 H, m), 7,49 - 7,57 (2 H, m), 7,20 - 7,25 (1 H, m), 7,15 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 4,72 (2 H, s), 2,31 (3 H, s). Espectro de masas m/z 302, 304 (M+H)⁺.

Intermedio 1-2Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroisoindolin-1-ona

Etapla 1 Una suspensión de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (500 mg, 3,24 mmol), N-bromosuccinimida (606 mg, 3,41 mmol) y peróxido de benzoilo (47 mg, 0,195 mmol) en tetraclorometano (10 ml) se calentó a 78 °C durante 4 h. La mezcla caliente se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-(bromometil)-5-fluorobenzoico en bruto, en forma de un sólido de color blanco (730 mg), usado sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,81 (1 H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,23 - 7,30 (1 H, m), 4,98 (2 H, s).

Etapla 2 Una solución de ácido 2-(bromometil)-5-fluorobenzoico en bruto (3,05 g, 13,1 mmol) en DCM (50 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,66 g, 13,1 mmol) y 6 gotas de DMF. La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y se trató con 3-bromo-2-metilnilina (1,705 g, 9,16 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se añadió en porciones TEA (2,19 ml, 15,7 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secó y se concentró. El residuo se trituró con DCM para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(bromometil)-5-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (0,9 g). Las aguas madre se concentraron y el residuo se trituró de nuevo con DCM para proporcionar más cantidad de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(bromometil)-5-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco (0,46 g). Las aguas madre se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 70:30 de EtOAc-hexano) para proporcionar más cantidad de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(bromometil)-5-fluorobenzamida en forma de un sólido de color rosa (1,18 g) para un total de 2,54 g (48 %). Espectro de masas m/z 400, 402, 404 (M+H)⁺.

Etapla 3 Una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(bromometil)-5-fluorobenzamida (2,54 g, 6,33 mmol) y *tert*-butóxido sódico (0,913 g, 9,50 mmol) en THF (80 ml) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroisoindolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (1,18 g, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 - 7,65 (2 H, m), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 7,33 (1 H, td, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,19 - 7,24 (1 H, m), 7,15 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 4,68 (2 H, s), 2,31 (3 H, s). Espectro de masas m/z 320, 322 (M+H)⁺.

Intermedio 1-3Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metoxiisindolin-1-ona

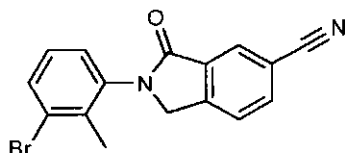
- 5 **Etapa 1** Una suspensión de 5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 5,55 mmol), N-bromosuccinimida (1,037 g, 5,83 mmol) y peróxido de benzoílo (81 mg, 0,333 mmol) en tetraclorometano (10 ml) se calentó a 77 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.), se secó y se concentró para proporcionar 2-(bromometil)-5-metoxibenzoato de metilo en bruto, en forma de un sólido de color amarillo claro (1,435 g), usado sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 (1 H, d, J = 2,64 Hz), 7,37 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 7,02 (1 H, dd, J = 8,58, 2,86 Hz), 4,93 (2 H, s), 3,95 (3 H, s), 3,85 (3 H, s).
- 10 **Etapa 2** Una mezcla de 2-(bromometil)-5-metoxibenzoato de metilo (1,435 g, 5,54 mmol), 3-bromo-2-metilanilina (1,03 g, 5,54 mmol) y TEA (1,158 ml, 8,31 mmol) en metanol (5 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.), y se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc-hexano) para proporcionar 2-((3-bromo-2-metilfenilamino)metil)-5-metoxibenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo (361 mg, 18 %). Espectro de masas m/z 364, 366 (M+H)⁺.
- 15 **Etapa 3** Una solución de 2-((3-bromo-2-metilfenilamino)metil)-5-metoxibenzoato de metilo (360 mg, 0,988 mmol) en THF (10 ml) se trató con *tert*-butoxido sódico (142 mg, 1,483 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se trató con agua y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc-hexano) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metoxiisindolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (246 mg, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,62 (1 H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 - 7,26 (3 H, m), 4,67 (2 H, s), 3,92 (3 H, s), 2,34 (3 H, s). Espectro de masas m/z 332, 334 (M+H)⁺.
- 20

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar los Intermedios 1-1 a 1-3.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
1-4	2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-metoxiisindolin-1-ona	332,334 (M+H) ⁺
1-5	2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-(trifluorometil)isindolin-1-ona	370,372 (M+H) ⁺
1-6	2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metilisindolin-1-ona	316,318 (M+H) ⁺

Intermedio 2-1

- 25 **Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3-oxoisindolina-5-carbonitrilo**

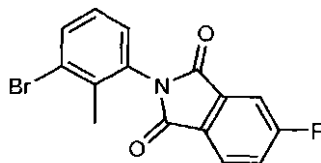


- 30 **Etapa 1** Una solución de 3-bromo-2-metilanilina (0,67 g, 3,60 mmol) en DCM (18 ml) se trató gota a gota con trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,801 ml, 3,60 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 30 min. Una solución de 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo (0,573 g, 3,60 mmol) en DCM (18,00 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio (Reactivo II de Fehling) y agua, después se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 de hexano-EtOAc a EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-5-ciano-2-(hidroximetil)benzamida en forma de un sólido de color blanco (170 mg, 14 %) que se usó sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 345, 347 (M+H)⁺.
- 35 **Etapa 2** Una solución de N-(3-bromo-2-metilfenil)-5-ciano-2-(hidroximetil)benzamida (170 mg, 0,492 mmol) en THF (20 ml) se trató con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (113 mg, 0,492 mmol) y tributilfosfina (0,119 ml, 0,492 mmol) y se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 90:10 a 50:50 de hexano-EtOAc) para proporcionar

2-(3-bromo-2-metilfenil)-3-oxoisindolin-5-carbonitrilo (100 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,07 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,82 - 7,89 (2 H, m), 7,64 (1 H, dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 7,13 - 7,25 (2 H, m), 4,78 (2 H, s), 2,30 (3 H, s). Espectro de masas m/z 327, 329 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 3-1

5 Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluoroisindolina-1,3-diona



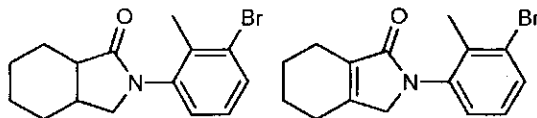
10 Una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (200 mg, 1,075 mmol) y 5-fluoroisobenzofuran-1,3-diona (179 mg, 1,075 mmol) en ácido acético (2 ml) se calentó a 100 °C durante 4,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 60:40 de hexano-EtOAc) para dar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluoroisindolina-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (235 mg, 59 %). Espectro de masas m/z 334, 336 ($M+H$) $^+$.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 3-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-2	2-(3-bromo-2-metilfenil)-5- <i>terc</i> -butilisindolina-1,3-diona	372,374 ($M+H$) $^+$
3-3	2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-cloroisindolina-1,3-diona	350,352 ($M+H$) $^+$
3-4	2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-metilisindolina-1,3-diona	330, 332 ($M+H$) $^+$
3-5	2-(3-bromo-2-metilfenil)-4-fluoroisindolina-1,3-diona	334,336 ($M+H$) $^+$
3-6	2-(3-bromo-2-metilfenil)hexahidro-1H-isindolo-1,3(2H)-diona	322,324 ($M+H$) $^+$
3-7	2-(3-bromo-2-metilfenil)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona	317,319 ($M+H$) $^+$

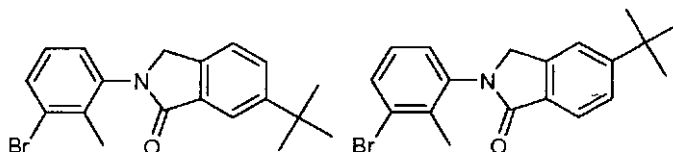
Intermedios 4-1 y 4-2

15 Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)octahidro-1H-isindol-1-ona y 2-(3-bromo-2-metilfenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-isindol-1-ona



Una suspensión de 2-(3-bromo-2-metilfenil)hexahidro-1H-isindolo-1,3(2H)-diona (Intermedio 3-6, 4,5 g, 13,97 mmol) en metanol (150 ml) se trató con borohidruro sódico (2,64 g, 69,8 mmol) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, y se secó y concentró para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3-hidroxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-isindol-1-ona en forma de un sólido de color amarillo (3,94 g, 87 %). Espectro de masas m/z 324, 326 ($M+H$) $^+$. Sin purificación, una porción de este material (1,8 g, 5,55 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se trató con trietilsilano (6,46 g, 55,5 mmol). La solución se trató gota a gota a ta con TFA (2,14 ml, 27,8 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)octahidro-1H-isindol-1-ona (Intermedio 4-1, 1,35 g, 79 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 - 7,53 (1 H, m), 7,06 - 7,09 (2 H, m), 3,78 (1 H, dd, $J = 9,5, 5,7$ Hz), 3,19 (1 H, dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz), 2,64 - 2,70 (1 H, m), 2,45 - 2,54 (1 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,10 - 2,17 (1 H, m), 1,80 - 1,88 (1 H, m), 1,62 - 1,71 (2 H, m), 1,56 - 1,62 (1 H, m), 1,40 - 1,51 (1 H, m), 1,31 (2 H, s). Espectro de masas m/z 308, 310 ($M+H$) $^+$. También se aisló 2-(3-bromo-2-metilfenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-isindol-1-ona (Intermedio 4-2, 224 mg, 13 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,51 - 7,55 (1 H, m), 7,05 - 7,14 (2 H, m), 4,09 (2 H, t, $J = 1,9$ Hz), 2,28 - 2,37 (4 H, m), 2,28 (3 H, s), 1,73 - 1,85 (4 H, m). Espectro de masas m/z 306, 308 ($M+H$) $^+$.

Intermedios 4-3 y 4-4

Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-*terc*-butilisoidolin-1-ona y 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-*terc*-butilisoidolin-1-ona

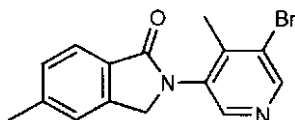
- 5 Una suspensión de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-*terc*-butilisoidolina-1,3-diona (Intermedio 3-2, 1,0 g, 2,69 mmol) en metanol (20 ml) se trató con borohidruro sódico (203 mg, 5,37 mmol) y se agitó a ta. Después de unos pocos minutos, se añadió más cantidad de borohidruro sódico (203 mg, 5,37 mmol). Después de 40 min, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, y se secó y concentró para proporcionar un sólido de color blanco. Este material se disolvió en DCM (10 ml), se trató con TFA (10 ml) y se agitó durante unos minutos a ta,
- 10 después se trató con trietilsilano (6,40 ml, 40,1 mmol) y se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-*terc*-butilisoidolin-1-ona (Intermedio 4-3, 134 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 (1 H, d, J = 1,32 Hz), 7,68 (1 H, dd, J = 7,91, 1,76 Hz), 7,60 (1 H, dd, J = 7,69, 1,10 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,19 - 7,23 (1 H, m), 7,15 (1 H, t, J = 7,69 Hz), 4,68 (2 H, s), 2,31 (3 H, s), 1,39 (9 H, s). Espectro de masas m/z 358, 360 (M+H)⁺. También se aisló 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-*terc*-butilisoidolin-1-ona (Intermedio 4-4, 250 mg, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,88 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,59 (2 H, dd, J = 8,13, 2,86 Hz), 7,53 (1 H, s), 7,20 - 7,23 (1 H, m), 7,12 - 7,17 (1 H, m), 4,69 (2 H, s), 2,31 (3 H, s), 1,40 (9 H, s). Espectro de masas m/z 358, 260 (M+H)⁺.

20 Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 4-1 a 4-4.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
4-5	2-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoroisoidolin-1-ona	320,322 (M+H) ⁺
4-6	2-(3-bromo-2-metilfenil)-4-fluoroisoidolin-1-ona	320,322 (M+H) ⁺
4-7	2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-metilisoidolin-1-ona	316,318 (M+H) ⁺
4-8	2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluoroisoidolin-1-ona	320,322 (M+H) ⁺

Intermedio 5-1

Preparación de 2-(5-bromo-4-metilpiridin-3-il)-5-metilisoidolin-1-ona



- 25 **Etapla 1** Una mezcla de 5-metilisoidolina-1,3-diona (5,00 g, 31,0 mmol) y virutas de estaño (8,84 g, 74,5 mmol) en ácido acético (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La solución caliente se filtró y las virutas de estaño residuales se lavaron con ácido acético. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó y se concentró. El precipitado que se formó durante la concentración se recogió por filtración, se lavó con DCM (5 ml) y se secó al vacío para dar 5-metilisoidolin-1-ona (2,3 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,70 (1 H, d, J = 7,77 Hz), 7,43 (1 H, s), 7,35 (1 H, d, J = 7,77 Hz), 4,46 (2 H, s), 2,48 (3 H, s). Espectro de masas m/z 148,0 (M+H)⁺.

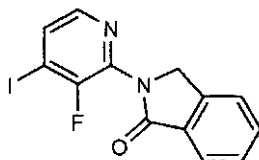
- 30 **Etapla 2** Una mezcla de 3,5-dibromo-4-metilpiridina (2,00 g, 7,97 mmol), 6-metilisoidolin-1-ona (1,173 g, 7,97 mmol), yoduro de cobre (I) (0,076 g, 0,399 mmol), carbonato potásico (2,203 g, 15,94 mmol) y N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (0,070 g, 0,797 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 de hexano-EtOAc a EtOAc) para dar 2-(5-bromo-4-metilpiridin-3-il)-5-metilisoidolin-1-ona (760 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,68 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 7,77 Hz), 7,37 (1 H, d, J = 7,77 Hz), 7,34 (1 H, s), 4,73 (2 H, s), 2,50 (3 H, s), 2,35 (3 H, s). Espectro de masas m/z 317, 319 (M+H)⁺.

El siguiente Intermedio se preparó usando los procedimientos usados para preparar el Intermedio 5-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
5-2	2-(5-bromo-4-metilpiridin-3-il)isoindolin-1-ona	351,2 (M+H) ⁺

Intermedio 6-1

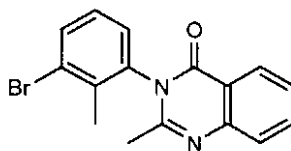
Preparación de 2-(3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)isoindolin-1-ona



- 5 Una mezcla de 3-fluoro-2,4-diiodopiridina (300 mg, 0,860 mmol), isoindolin-1-ona (114 mg, 0,860 mmol), yoduro de cobre (I) (8,19 mg, 0,043 mmol), carbonato potásico (238 mg, 1,720 mmol) y N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (7,58 mg, 0,086 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 de hexano-EtOAc a EtOAc) para dar
- 10 2-(3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)isoindolin-1-ona (125 mg, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,86 - 8,06 (2 H, m), 7,41 - 7,71 (4 H, m), 5,04 (2 H, s). Espectro de masas m/z 354,9 (M+H)⁺.

Intermedio 7-1

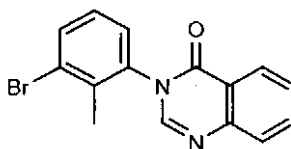
Preparación de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-2-metilquinazolin-4(3H)-ona



- 15 Una solución de 2-metil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (300 mg, 1,862 mmol), 3-bromo-2-metilanilina (346 mg, 1,862 mmol) y trietoximetano (276 mg, 1,862 mmol) en THF (2 ml) se calentó durante una noche en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con DCM. La solución se lavó con agua y NaHCO₃ (ac.), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 90:10 a 50:50 de hexano-EtOAc) y el producto en bruto se trituró en hexano para dar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-2-metilquinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino (120 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 (1 H, dd, J = 7,92, 1,10 Hz), 7,77 - 7,82 (1 H, m), 7,68-7,73 (2 H, m), 7,47 - 7,52 (1 H, m), 7,22 - 7,25 (1 H, m), 7,13 - 7,17 (1 H, m), 2,20 (6 H, s). Espectro de masas m/z 329, 331 (M+H)⁺.
- 20

Intermedio 8-1

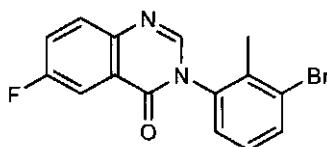
Preparación de 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



- 25 Una mezcla de 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (200 mg, 1,226 mmol), 3-bromo-2-metilanilina (228 mg, 1,226 mmol) y trimetoximetano (390 mg, 3,68 mmol) en THF (2 ml) se calentó durante una noche en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C. La mezcla se enfrió a ta y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 90: 10 a 50:50 de hexano-EtOAc) para dar 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (140 mg, 36 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,37 (1 H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,76 - 7,86 (2 H, m), 7,72 (1 H, t, J = 4,6 Hz), 7,57 (1 H, ddd, J = 8,0, 6,7, 1,5 Hz), 7,21 - 7,28 (2 H, m), 2,26 (3 H, s). Espectro de masas m/z 315, 317 (M+H)⁺.
- 30

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 8-1.

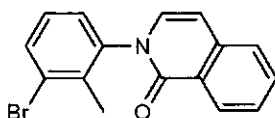
Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
8-2	3-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	333, 335 (M+H) ⁺
8-3	3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-cloroquinazolin-4(3H)-ona	349, 351, 353 (M+H) ⁺

Intermedio 9-1Preparación de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

- 5 Una mezcla de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (1,00 g, 6,45 mmol), 3-bromo-2-metilánilina (1,199 g, 6,45 mmol) y trietoximetano (0,955 g, 6,45 mmol) en THF (2 ml) se calentó a 110 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, después se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 a 70:30 de hexano-EtOAc) para dar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 (1 H, dd, J = 8,4, 3,1 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,81 (1 H, dd, J = 9,0, 4,8 Hz), 7,74 (1 H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz), 7,50 - 7,58 (1 H, m), 7,21 - 7,26 (2 H, m), 2,25 (3 H, s). Espectro de masas m/z 333, 335 (M+H)⁺.
- 10

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 9-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
9-2	3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metilquinazolin-4(3H)-ona	329, 331 (M+H) ⁺
9-3	3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	333, 335 (M+H) ⁺
9-4	3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	345, 347 (M+H) ⁺
9-5	3-(3-bromo-2-metilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	345, 347 (M+H) ⁺
9-6	3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	345,347 (M+H) ⁺
9-7	3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4(3H)-ona	399, 401 (M+H) ⁺
9-8	3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	329, 331 (M+H) ⁺
9-9	3-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	345,347 (M+H) ⁺
9-10	3-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	333, 335 (M+H) ⁺

Intermedio 10-1Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoquinolin-1(2H)-ona

- 15 Eta p a 1 Una mezcla de 3-bromo-2-metilánilina (1 g, 5,37 mmol) e isocroman-1,3-diona (0,872 g, 5,37 mmol) en ácido acético (15 ml) se calentó durante una noche a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se enfrió a ta y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 de hexano-EtOAc a EtOAc) para dar 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona en forma de un sólido de color castaño (630 mg, 36 %). Espectro de masas m/z 330, 332 (M+H)⁺.
- 20

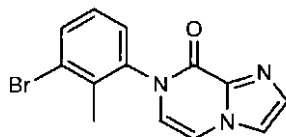
Eta p a 2 Una suspensión de 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona (630 mg, 1,908 mmol) en metanol (100 ml) se trató con borohidruro sódico (217 mg, 5,72 mmol) a ta. Después de 1,5 h, se añadió más cantidad de borohidruro sódico (120 mg). Después de 7 h, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en

forma de una espuma de color amarillo clara (600 mg, 95 %), usado sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 332, 334 ($M+H$)⁺.

Etapas 3 Una solución de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en bruto (600 mg, 1,806 mmol) en DCM (30 ml) se trató con trietilsilano (15 ml, 94 mmol) y la mezcla resultante se trató lentamente con TFA (1,392 ml, 18,06 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se secó y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, después se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 a 60:40 de hexano-EtOAc) para dar 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 67 %). Espectro de masas m/z 314, 316 ($M+H$)⁺.

Intermedio 11-1

Preparación de (3-bromo-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona



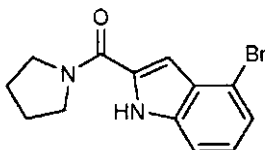
Etapas 1 Una solución de 3-bromo-2-metilfenilina (0,63 g, 3,39 mmol), ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0,455 g, 4,06 mmol), HOAT (0,830 g, 6,10 mmol) y EDC (1,298 g, 6,77 mmol) en 2:1 de DCM-THF (100 ml) se trató con DIEA (1,774 ml, 10,16 mmol) y se agitó a ta durante una noche. Se añadieron más cantidades de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0,6 equiv., 0,228 g), EDC (0,64 g), HOAT (0,41 g) y DIEA (0,8 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 6 días. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y DCM, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a 94:6 de DCM-metanol) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-1H-imidazol-2-carboxamida en forma de un sólido (pureza del 80 %, 0,76 g, 64 %). Espectro de masas m/z 280, 282 ($M+H$)⁺.

Etapas 2 Una solución de N-(3-bromo-2-metilfenil)-1H-imidazol-2-carboxamida (0,70 g, 2,499 mmol) en DMF (12,5 ml) se trató con carbonato potásico (0,794 g, 5,75 mmol) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (0,395 ml, 2,62 mmol). La suspensión se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 85:15 a 20:80 de hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1H-imidazol-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,81 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (1H, s), 7,51 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 1,1 Hz), 7,18 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 1,1 Hz), 4,75 (1 H, t, J = 5,4 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 3,63 (2 H, d, J = 9,7, 7,0 Hz), 3,35 - 3,44 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 1,05 (6 H, t, J = 7,0 Hz). Espectro de masas m/z 396, 398 ($M+H$)⁺.

Etapas 3 Una suspensión de N-(3-bromo-2-metilfenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1H-imidazol-2-carboxamida (0,81 g, 2,044 mmol) en agua (10,2 ml) se trató con ácido clorhídrico 1 M (8,2 ml, 8,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se trató con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con EtOAc. Un precipitado se recogió por filtración para proporcionar un sólido de color blanco (0,33 g), que fue una mezcla (aprox. 1:1) de 7-(3-bromo-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona y 7-(3-bromo-2-metilfenil)-6-hidroxi-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Espectro de masas m/z 322, 324 ($M+H$)⁺). El filtrado se secó y se concentró para proporcionar 7-(3-bromo-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 66 %) contaminado con una pequeña cantidad de 7-(3-bromo-2-metilfenil)-6-hidroxi-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona. Espectro de masas m/z 304, 306 ($M+H$)⁺. Las mezclas pudieron convertirse en 7-(3-bromo-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona, sal de TFA, calentando con TFA a reflujo durante 2 h.

Intermedio 12-1

Preparación de (4-bromo-1H-indol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona



Una mezcla de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico (250 mg, 1,04 mmol), pirrolidina (0,129 ml, 1,56 mmol) y HOAT (213 mg, 1,56 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con DIEA (0,364 ml, 2,08 mmol) y EDC (399 mg, 2,08 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 18,25 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró para retirar un poco de sólido de color castaño, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M y NaHCO₃ (ac.), y se secó y concentró para

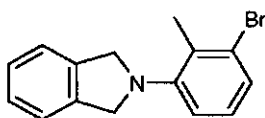
proporcionar (4-bromo-1H-indol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona en forma de un sólido de color castaño (205 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1 H) 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 3,85 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 1,93 - 2,04 (m, 2 H) 1,81 - 1,92 (m, 2 H). Espectro de masas m/z 293, 295 (M+H)⁺.

- 5 Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 12-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
12-2	4-bromo-N-etil-1H-indolo-2-carboxamida	267,269 (M+H) ⁺
12-3	4-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indolo-2-carboxamida	333,335 (M+H) ⁺

Intermedio 13-1

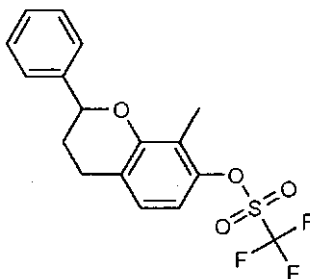
Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoindolina



- 10 Una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (372 mg, 2,00 mmol), 1,2-bis(clorometil)benceno (385 mg, 2,20 mmol) y carbonato potásico (304 mg, 2,20 mmol) en agua (2 ml) se calentó mediante irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 25 min. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 30:70 de EtOAc-hexano) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)isoindolina en forma de un aceite de color amarillo claro (360 mg, 63 %). Espectro de masas m/z 288, 290 (M+H)⁺.

- 15 Intermedio 14-1

Preparación de trifluorometanosulfonato de 8-metil-2-fenilcroman-7-ilo



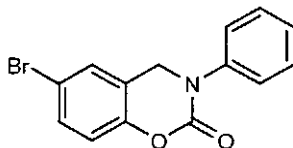
- 20 Etapla 1 Una suspensión de (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (2,22 g, 16,51 mmol) y 2-metilbenceno-1,3-diol (2,05 g, 16,51 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se trató con monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,157 g, 0,826 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró, el residuo se sometió a cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 90:10 a 75:25 de hexano-EtOAc) para proporcionar una mezcla de 4-cinamil-2-metilbenceno-1,3-diol y 4,6-dicinamil-2-metilbenceno-1,3-diol (2:1, 1,97 g). Este material (1,89 g) se disolvió en tolueno (60 ml) y se trató con monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (299 mg, 1,57 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (ac.) (2 x 30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó y se concentró. La cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 70:30 de hexano-EtOAc) proporcionó 8-metil-2-fenilcroman-7-ol en forma de un líquido de color pardo (pureza de aprox. 85 %, 672 mg, 17 %) usado sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,35 - 7,50 (4 H, m), 7,27 - 7,35 (1 H, m), 6,79 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 6,38 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 5,07 (1 H, dd, J = 10,12, 2,42 Hz), 4,64 (1 H, s), 2,83 - 3,02 (1 H, m), 2,71 (1 H, ddd, J = 16,01, 4,90, 3,74 Hz), 2,16 - 2,27 (1 H, m), 2,14 (3 H, s), 1,86 - 2,04 (1 H, m). Espectro de masas m/z 241,0 (M+H)⁺.

- 35 Etapla 2 Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,613 ml, 3,63 mmol) a una solución de 8-metil-2-fenilcroman-7-ol (671 mg, 2,79 mmol) en DCM (10 ml) y piridina (10 ml) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con EtOAc (70 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 85:15 de hexano-EtOAc) para dar trifluorometanosulfonato de 8-metil-2-fenilcroman-7-ilo en forma de un líquido incoloro (925 mg, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,28 - 7,61 (5 H, m), 6,97 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 5,11 (1 H, dd, J = 10,23, 2,31 Hz), 2,99 (1 H, ddd, J = 16,73, 11,11, 5,83 Hz), 2,68 - 2,88 (1 H, m), 2,17 - 2,32 (4 H, m), 1,88 - 2,12 (1 H, m).

Espectro de masas m/z 390,0 (M+H)⁺.

Intermedio 15-1

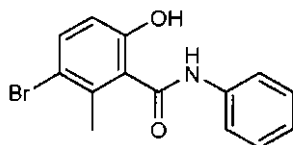
Preparación de 6-bromo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona



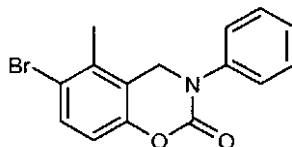
- 5 **Etapa 1** Se añadió anilina (1,50 ml, 16,42 mmol) a una solución de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (3,00 g, 14,92 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml). Después de 10 min a ta, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,74 g, 22,39 mmol). La mezcla se agitó a ta. Después de cuatro días, se añadieron más cantidades de anilina (1,50 ml, 16,42 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (4,74 g, 22,39 mmol). Después de dos días más, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se trató con tolueno (25 ml) y hexanos (25 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se lavó con una mezcla 1:1 de tolueno-hexanos (3 ml) y se secó al vacío para dar 4-bromo-2-((fenilamino)metil)fenol en forma de un sólido de color blanco (2,64 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (1 H, s a), 7,18 - 7,46 (4 H, m), 6,95 (1 H, t, J = 7,48 Hz), 6,80-6,90 (2 H, m), 6,77 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 4,39 (2 H, s), 3,98 (1 H, s a). Espectro de masas m/z 278, 280 (M+H)⁺.
- 10
- 15 **Etapa 2** Se añadieron carbonildiimidazol (0,874 g, 5,39 mmol) y DMAP (0,088 g, 0,719 mmol) a una solución de 4-bromo-2-((fenilamino)metil)fenol (1,00 g, 3,60 mmol) en DCM (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 60 h. La mezcla se diluyó con hexanos (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (ac.) (2 x 25 ml), ácido clorhídrico 1 M (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron y se filtraron a través de una capa de gel de sílice. Los sólidos se enjuagaron con 1:1 de EtOAc-hexano y el filtrado se concentró para dar 6-bromo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (1,09 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 - 7,56 (3 H, m), 7,30 - 7,41 (3 H, m), 7,21 - 7,29 (1 H, m), 7,01 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 4,80 (2 H, s). Espectro de masas m/z 304, 306 (M+H)⁺.
- 20

Intermedio 16-1

Preparación de 3-bromo-6-hidroxi-2-metil-N-fenilbenzamida



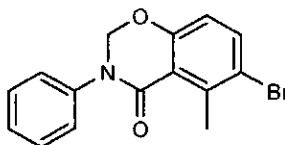
- 25 **Etapa 1** Una solución de 2-hidroxi-6-metilbenzoato de etilo (2,04 g, 11,32 mmol) en metanol (25 ml) se trató a ta con hidróxido sódico acuoso 1 M (45,3 ml, 45,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a ta y el metanol se retiró al vacío. El residuo acuoso se trató con ácido clorhídrico 1 M a pH aprox. 1. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico en forma de un sólido de color blanco (1,62 g, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,26 (1 H, t, J = 7,92 Hz), 6,75 (2 H, t, J = 7,92 Hz), 2,55 (3 H, s). Espectro de masas m/z 153,1 (M+H)⁺.
- 30
- 35 **Etapa 2** Una suspensión de ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico (1,32 g, 8,68 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a -20 °C se trató con complejo de éster dimetilico del ácido tetrafluorobórico (1,109 ml, 9,11 mmol), seguido de adición en porciones de N-bromosuccinimida (1,699 g, 9,54 mmol) durante 30 min. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h, después se trató con bisulfito sódico acuoso al 40 % (10 ml). El acetonitrilo se retiró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar ácido 3-bromo-6-hidroxi-2-metilbenzoico en forma de un sólido de color blanco (1,60 g, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,47 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 6,67 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 2,50 (3 H, s). Espectro de masas m/z 231, 233 (M-H)⁻.
- 40 **Etapa 3** Se añadió cloruro de tionilo (0,111 ml, 1,524 mmol) a una solución de benzotriazol (594 mg, 4,99 mmol) en DCM (8 ml) a ta y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de ácido 3-bromo-6-hidroxi-2-metilbenzoico (320 mg, 1,385 mmol) en THF (8,00 ml) se añadió y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM (3 ml). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en anilina (2 g, 21,48 mmol) y calentó en un tubo cerrado herméticamente por irradiación de microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (20 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó y se concentró. El residuo se trituró con DCM (4 ml) para dar la 3-bromo-6-hidroxi-2-metil-N-fenilbenzamida en forma de un sólido de color claro (290 mg, 68 %). Espectro de masas m/z 306, 308 (M+H)⁺.
- 45

Intermedio 17-1Preparación de 6-bromo-5-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

- Una solución de 3-bromo-6-hidroxi-2-metil-N-fenilbenzamida (Intermedio 16-1, 50 mg, 0,163 mmol) en THF (2 ml) se trató a ta con hidruro de litio y aluminio (50 mg, 1,317 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después se enfrió a ta y se trató cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml). La mezcla se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó y se concentró para dar el 4-bromo-3-metil-2-((fenilamino)metil)fenol (45 mg). Sin purificación, este material se disolvió en DCM (31 M) y se trató con carbonildimidazol (30,5 mg, 0,188 mmol) y DMAP (2,091 mg, 0,017 mmol) a ta, y la mezcla se agitó durante 1 h.
- La mezcla se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ (ac.) (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 50:50 de hexano-EtOAc) para dar 6-bromo-5-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona (25 mg). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,33 - 7,57 (6 H, m), 6,88 (1 H, d, J = 8,88 Hz), 4,82 (2 H, s), 2,30 (3 H, s). Espectro de masas m/z 318, 320 (M+H)⁺.

Intermedio 18-1

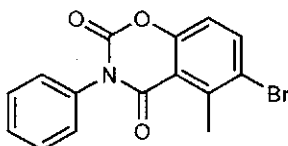
- 15 Preparación de 6-bromo-5-metil-3-fenil-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona



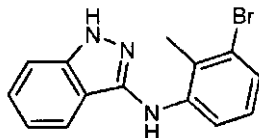
- Una mezcla de 3-bromo-6-hidroxi-2-metil-N-fenilbenzamida (Intermedio 16-1, 40 mg, 0,131 mmol) y paraformaldehído (11,77 mg, 0,392 mmol) en TFA (1 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. El TFA se retiró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con NaHCO₃ (ac.) (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 de 70:30 de hexano-EtOAc) para dar 6-bromo-5-metil-3-fenil-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (25 mg, 45 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 7,37 - 7,50 (3 H, m), 7,29 - 7,35 (2 H, m), 6,81 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 5,48 (2 H, s), 2,80 (3 H, s). Espectro de masas m/z 318, 320 (M+H)⁺.

Intermedio 19-1

- 25 Preparación de 6-bromo-5-metil-3-fenil-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona



- Etapa 1 Una solución de 3-bromo-6-hidroxi-2-metil-N-fenilbenzamida (Intermedio 16-1, 40 mg, 0,131 mmol) en piridina (1 ml) se trató con cloroformiato de etilo (0,015 ml, 0,157 mmol) a ta y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió más cantidad de cloroformiato de etilo (0,015 ml, 0,157 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc (80 ml), y la solución se lavó con NaHCO₃ (ac.) (10 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 70:30 de hexano-EtOAc) para dar 6-bromo-5-metil-3-fenil-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona (19 mg, 44 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,90 (1 H, d, J = 9,02 Hz), 7,43 - 7,68 (3 H, m), 7,27 - 7,40 (2 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 2,90 (3 H, s). Espectro de masas m/z 332, 334 (M+H)⁺.

Intermedio 20-1Preparación de N-(3-bromo-2-metilfenil)-1H-indazol-3-amina

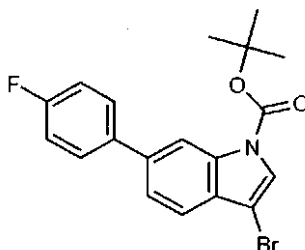
- 5 Etapla 1 Una mezcla de 3-bromo-2-metilnilina (1,66 ml, 13,4 mmol), ácido 2-fluorobenzoico (1,883 g, 13,4 mmol) y HOAT (2,74 g, 20,2 mmol) en EtOAc (60 ml) se trató con DIEA (4,7 ml, 26,9 mmol) y EDC (5,15 g, 26,9 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 19 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 M (dos veces), NaHCO₃ (ac.) (dos veces) y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida en forma de agujas esponjosas de color castaño (4,11 g, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,34 - 8,50 (1 H, m), 8,20 (1 H, td, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 - 7,59 (1 H, m), 7,44 (1 H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,30 - 7,37 (1 H, m), 7,21 (1 H, dd, J = 12,8, 7,9 Hz), 7,12 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 2,45 (3 H, s). Espectro de masas m/z 308, 310 (M+H)⁺.

- 15 Etapla 2 Una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida (2,00 g, 6,49 mmol) y 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson, 1,575 g, 3,89 mmol) en tolueno (25 ml) se calentó a reflujo. Después de 3,5 h, la solución se enfrió a ta y se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo oscuro. Éste se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 90:10 de hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-fluorobenzotioamida en forma de un sólido de color amarillo (1,892 g, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,18 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 8,23 (1 H, td, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 - 7,52 (1 H, m), 7,43 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,23 - 7,30 (1 H, m), 7,11 - 7,21 (2 H, m), 2,41 (3 H, s). Espectro de masas m/z 324, 326 (M+H)⁺.

- 20 Etapla 3 Una solución de color amarillo de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-fluorobenzotioamida (500 mg, 1,542 mmol) en DM- SO (5 ml) se trató con hidrazina anhidra (0,484 ml, 15,42 mmol) y se calentó a 150 °C. Después de 2 h 20 min, la solución se enfrió a ta, se diluyó con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 85:15 a 50:50 de hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-1H-indazol-3-amina en forma de un sólido ceroso de color castaño (162 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,38 (1 H, s a), 7,49 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 3,5 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 7,9, 0,9 Hz), 7,10 (1 H, dt, J = 8,1, 4,0 Hz), 6,98 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 6,10 (1 H, s), 2,49 (3 H, s). Espectro de masas m/z 302, 304 (M+H)⁺.

Intermedio 21-1

- 30 Preparación de 3-bromo-6-(4-fluorofenil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 35 Etapla 1 Una mezcla de 6-bromo-1H-indol (0,25 g, 1,275 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,178 g, 1,275 mmol) y carbonato sódico acuoso 2 M (2,0 ml, 4,00 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (2,500 ml) se purgó con argón y se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,074 g, 0,064 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C. Después de 17 h, la mezcla se enfrió a ta y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 60:40 hexano-EtOAc) para proporcionar 6-(4-fluorofenil)-1H-indol en forma de un sólido de color blanco (175,5 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (1 H, s a), 7,65 - 7,71 (2 H, m), 7,56 - 7,62 (2 H, m), 7,37 (1 H, t, J = 2,9 Hz), 7,22 - 7,31 (3 H, m), 6,44 (1 H, t, J = 2,0 Hz). Espectro de masas m/z 212,2 (M+H)⁺.

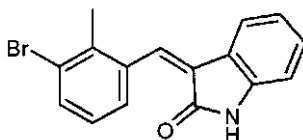
- 40 Etapla 2 Una solución de 6-(4-fluorofenil)-1H-indol (172 mg, 0,814 mmol) en THF (5 ml) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (213 mg, 0,977 mmol) y DMAP (24,87 mg, 0,204 mmol) y se agitó a ta. Después de 21 h, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 50:50 de hexano-EtOAc) para proporcionar 6-(4-fluorofenil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una goma

incolora (199,7 mg, 79 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,39 (1 H, s a), 7,54 - 7,67 (4 H, m), 7,43 (1 H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,13 (2 H, t, J = 8,6 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 3,5 Hz), 1,68 (9 H, s). Espectro de masas m/z 312,2 ($M+H$) $^+$.

Etapas 3 Una solución de 6-(4-fluorofenil)-1H-indolo-1-carboxilato de *tert*-butilo (187,8 mg, 0,603 mmol) en THF (4 ml) se trató con N-bromosuccinimida (118 mg, 0,663 mmol) y se agitó a ta. Después de 18 h, la solución se diluyó con éter, se lavó con 2 x 10 ml de bisulfito sódico acuoso (aprox. 1,5 M), después con NaHCO_3 (ac.), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 90:10 de hexano-EtOAc) para proporcionar 3-bromo-6-(4-fluorofenil)-1H-indolo-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma vítrea de color blanco (134 mg, 57 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,39 (1 H, s a), 7,59 - 7,68 (3 H, m), 7,54 - 7,59 (1 H, m), 7,48 - 7,53 (1 H, m), 7,14 (2 H, t, J = 8,7 Hz), 1,67 (9 H, s).

Intermedio 22-1

Preparación de 3-(3-bromo-2-metilbencilideno)indolin-2-ona

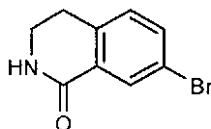


Etapas 1 Una mezcla de (3-bromo-2-metilfenil)metanol (preparada de acuerdo con el procedimiento indicado en la solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0173183, 500 mg, 2,49 mmol) en THF (20 ml) se agitó a ta y se trató con 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin, 1,58 g, 3,73 mmol). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con éter (aprox. 100 ml) y se lavó con bisulfito sódico acuoso al 5 %, NaHCO_3 (ac.) y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 55:45 de hexano-EtOAc) para proporcionar 3-bromo-2-metilbenzaldehído en forma de un aceite incoloro (343 mg, 70 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,26 (1 H, s), 7,78 (2 H, ddd, J = 9,7, 8,0, 1,2 Hz), 7,20 - 7,27 (1 H, m), 2,75 (3 H, s).

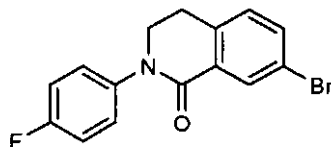
Etapas 2 Una solución de 3-bromo-2-metilbenzaldehído (200 mg, 1,01 mmol) e indolin-2-ona (134 mg, 1,01 mmol) en etanol (10 ml) se trató con piperidina (0,099 ml, 1,01 mmol) y se calentó a 80-85 °C. Después de 15,25 h, la solución se enfrió a ta y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 a 30:70 de hexano-acetato de etilo) para proporcionar 3-(3-bromo-2-metilbencilideno)indolin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo brillante (94,9 mg, 30 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,89 (1 H, s a), 7,85 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,20 (1 H, td, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,07 - 7,16 (2 H, m), 6,87 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,81 (1 H, td, J = 7,6, 1,0 Hz), 2,43 (3 H, s). Espectro de masas m/z 314, 316 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 23-1

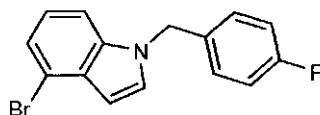
Preparación de 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



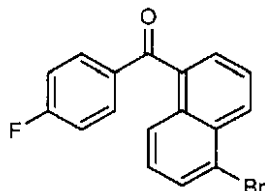
Se añadió lentamente azida sódica (0,431 g, 6,63 mmol) a una mezcla de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1 g, 4,74 mmol) y ácido metanosulfónico (15 ml, 231 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 15 h, después se inactivó cuidadosamente con hidróxido sódico acuoso 1 M (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 90:10 de hexano-EtOAc a EtOAc) para dar 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco (650 mg, 61 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,35 (1 H, s a), 7,08 - 7,17 (1 H, m), 6,98 - 7,06 (1 H, m), 6,95 (1 H, d, J = 1,98 Hz), 2,93 (2 H, t, J = 7,59 Hz), 2,49 - 2,68 (2 H, m). Espectro de masas m/z 226, 228 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 24-1Preparación de 7-bromo-2-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

- Una mezcla de 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (Intermedio 23-1, 60 mg, 0,265 mmol), 1-fluoro-4-yodobenceno (118 mg, 0,531 mmol), carbonato potásico (36,7 mg, 0,265 mmol) y yoduro de cobre (I) (10,11 mg, 0,053 mmol) en DMF (1,000 ml) se calentó a 130 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de una capa de Celite y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 90:10 a 60:40 de hexano-EtOAc) para dar 7-bromo-2-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (40 mg, 47 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 - 7,27 (4 H, m), 7,04 - 7,13 (2 H, m), 6,48 (1 H, d, J = 1,94 Hz), 2,96 - 3,08 (2 H, m), 2,73 - 2,84 (2 H, m). Espectro de masas m/z 320, 322 (M+H)⁺.

Intermedio 25-1Preparación de 4-bromo-1-(4-fluorobencil)-1H-indol

- Una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 112 mg, 2,81 mmol) en THF (12 ml) se agitó a ta y se trató con una solución de 4-bromo-1H-indol (500 mg, 2,55 mmol) en THF (3 ml). Después de 1-2 min, la mezcla se trató con bromuro de 4-fluorobencilo (0,318 ml, 2,55 mmol) y la solución ligeramente turbia se agitó a ta. Después de 20 h, la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico 0,1 M, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 90:10 a 50:50 de hexano-EtOAc) para proporcionar 4-bromo-1-(4-fluorobencil)-1H-indol en forma de un aceite incoloro (461,4 mg, pureza del 85 %, 51 %) contaminado con aprox. 15 % en peso de 4-bromo-1,3-bis(4-fluorobencil)-1H-indol. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,28 (1 H, dd, J = 7,6, 0,8 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,94 - 7,09 (5 H, m), 6,60 (1 H, dd, J = 3,1, 0,9 Hz), 5,28 (2 H, s). Espectro de masas m/z 304, 306 (M+H)⁺.

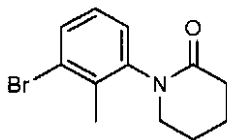
Intermedio 26-1Preparación de (5-bromonaftalen-1-il)(4-fluorofenil)metanona

- Etapa 1** Una solución de ácido 5-bromo-1-naftoico (preparada de acuerdo con el procedimiento de Hausmann, Chem. Ber., 1876, 9, 1519; 2,00 g, 7,97 mmol) en THF (50 ml) se trató con TEA (2,22 ml, 15,93 mmol), después con cloroformato de isobutilo (1,088 g, 7,97 mmol) y la suspensión resultante se agitó a ta. Después de 25 min, la mezcla se trató con más cantidad de TEA (2,22 ml, 15,93 mmol), después con una solución sal de ácido clorhídrico de N,O-dimetilhidroxilamina (0,777 g, 7,97 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a ta. Después de 2,5 h, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en EtOAc y agua. La mezcla se filtró, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.), se secó y se concentró para proporcionar 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1-naftamida en forma de un sólido pastoso (1,03 g, 30 %) contaminado con aprox. 30 % de 5-bromo-1-naftoato de isobutilo. Espectro de masas m/z 294, 296 (M+H)⁺. Sin purificación adicional, una solución de este material (1,01 g, 2,404 mmol) en THF (15 ml) se agitó sobre hielo y se trató con bromuro de (4-fluorofenil)magnesio, 2 M en éter (7,21 ml, 14,42 mmol). La solución se agitó sobre hielo y se dejó calentar lentamente a ta. Después de 16 h, la mezcla se trató con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 85:15 de hexano-EtOAc) para proporcionar (5-bromonaftalen-1-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un aceite viscoso amarillo pálido (658 mg, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,49 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 - 7,93 (3 H, m), 7,74 (1 H, dd, J = 8,5,

7,2 Hz), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,40 (1 H, dd, J = 8,5, 7,6 Hz), 7,25 (2 H, t, J = 8,8 Hz). Espectro de masas m/z 329, 331 (M+H)⁺.

Intermedio 27-1

Preparación de 1-(3-bromo-2-metilfenil)piperidin-2-ona

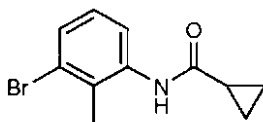


5

Una solución de 3-bromo-2-metilfenilamina (1 g, 5,37 mmol) en DCM (15 ml) se trató con TEA (0,749 ml, 5,37 mmol) y después gota a gota con una solución de cloruro de 5-bromopentanoilo (1,072 g, 5,37 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, y se secó y concentró. El residuo se disolvió en THF (100 ml) y se añadió a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 %, prelavada con hexano, 0,430 g, 10,75 mmol) en THF (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a ta. La mezcla se concentró y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 1-(3-bromo-2-metilfenil)piperidin-2-ona en forma de un sólido de color castaño (1,4 g, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 - 7,54 (1 H, m), 7,07 - 7,13 (2 H, m), 3,38 - 3,60 (2 H, m), 2,54 - 2,59 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,91 - 2,02 (4 H, m). Espectro de masas m/z 268, 270 (M+H)⁺.

Intermedio 28-1

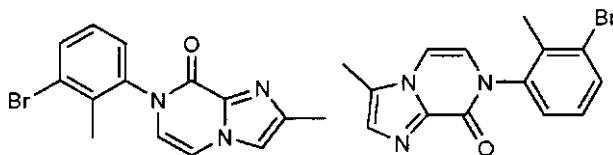
Preparación de N-(3-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarboxamida



Una solución de 3-bromo-2-metilfenilamina (2,00 g, 10,75 mmol) en DCM (20 ml) se trató con TEA (3,00 ml, 21,50 mmol) y después con una solución de cloruro de 4-bromobutanoilo (2,392 g, 12,90 mmol) en DCM (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 2,5 h, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, y se secó y concentró. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y se trató con hidruro sódico lavado con hexano (dispersión al 60 % en aceite, 0,860 g, 21,50 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, después se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 M y salmuera, se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 de hexano-EtOAc a EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (900 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas m/z 254, 256 (M+H)⁺.

Intermedio 29-1 y 29-2

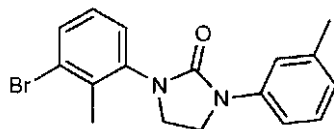
Preparación de 7-(3-bromo-2-metilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona y 7-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona



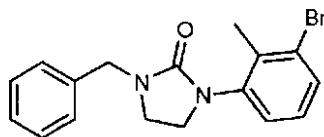
30

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el Intermedio 11-1, pero sustituyendo ácido 1H-imidazol-2-carboxílico por ácido 4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico, una mezcla de 7-(3-bromo-2-metilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona y 7-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona se preparó con un rendimiento total del 5 %. Espectro de masas m/z 318, 320 (M+H)⁺.

35

Intermedio 30-1Preparación de 1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-m-tolilimidazolidin-2-ona

Una suspensión de 1,3-dibromo-2-metilbenceno (185 mg, 0,740 mmol), 1-m-tolilimidazolidin-2-ona (50 mg, 0,284 mmol), yoduro de cobre (I) (5,40 mg, 0,028 mmol), fofosfato tripotásico (120 mg, 0,567 mmol) y (+/-)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (3,4 μ l, 0,028 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 21,5 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 50:50 de hexano-EtOAc) para proporcionar 1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-m-tolilimidazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 70 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,51 - 7,54 (1 H, m), 7,49 (1 H, s), 7,34 (1 H, dd, J = 8,05, 1,94 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8,05 Hz), 7,11 (1 H, t, J = 7,91 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 7,49 Hz), 3,98 - 4,04 (2 H, m), 3,81 - 3,87 (2 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,36 (3 H, s). Espectro de masas m/z 345, 347 ($M+H$) $^+$.

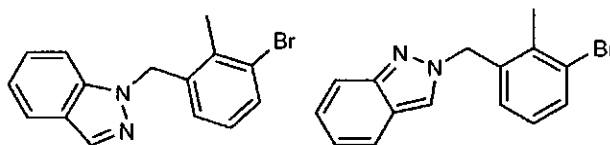
Intermedio 30-2Preparación de 1-bencil-3-(3-bromo-2-metilfenil)imidazolidin-2-ona

Etapla 1 Una solución de imidazolidin-2-ona (500 mg, 5,81 mmol) en DMF (30 ml) se agitó sobre hielo y se trató con hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite (264 mg, 6,60 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 50 min, después se trató con (bromometil)benceno (0,691 ml, 5,81 mmol). Después de 2 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc) para proporcionar 1-bencilimidazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 16 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,22 - 7,39 (5 H, m), 4,53 (1 H, s a), 4,37 (2 H, s), 3,25 - 3,46 (4 H, m).

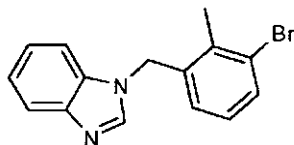
Etapla 2 Una mezcla de 1,3-dibromo-2-metilbenceno (0,147 ml, 1,064 mmol), 1-bencilimidazolidin-2-ona (75 mg, 0,426 mmol), yoduro de cobre (I) (8,11 mg, 0,043 mmol), (+/-)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (5,1 μ l, 0,043 mmol) y fosfato tripotásico (181 mg, 0,851 mmol) en dioxano (2 ml) se sometió a ultrasonidos mientras se burbujeaba con argón durante 1 min. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C. Después de 18,25 h, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 20:80 de EtOAc-hexano a EtOAc) para proporcionar 1-bencil-3-(3-bromo-2-metilfenil)imidazolidin-2-ona en forma de un sólido ceroso de color blanco (36 mg, 25 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,49 (1 H, dd, J = 7,9, 0,9 Hz), 7,28 - 7,40 (5 H, m), 7,19 (1 H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,08 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 4,46 (2 H, s), 3,64 (2 H, dd, J = 8,8, 6,8 Hz), 3,37 (2 H, dd, J = 8,8, 7,0 Hz), 2,36 (3 H, s). Espectro de masas m/z 346,8 ($M+H$) $^+$.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedios 30-1 y 30-2.

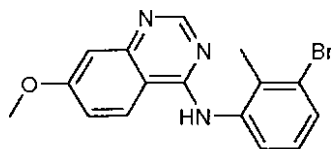
Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
30-3	1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fenilimidazolidin-2-ona	331, 333 ($M+H$) $^+$
30-4	1-(3-bromo-2-metilfenil)-3- <i>terc</i> -butilimidazolidin-2-ona	311, 313 ($M+H$) $^+$

Intermedios 31-1 y 31-2Preparación de 1-(3-bromo-2-metilbencil)-1H-indazol y 2-(3-bromo-2-metilbencil)-2H-indazol

- Una mezcla de 1-bromo-3-(bromometil)-2-metilbenceno (preparada de acuerdo con el procedimiento indicado en la solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0173183, 250 mg, 0,947 mmol), 1H-indazol (112 mg, 0,947 mmol) y carbonato potásico (131 mg, 0,947 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó con agitación a 80 °C. Después de 18,25 h, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 65:35 de hexano-EtOAc) para proporcionar 1-(3-bromo-2-metilbencil)-1H-indazol en forma de un aceite que se cristalizó después de un periodo de reposo (Intermedio 31-1, 74 mg, 26 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 (1 H, d, J = 0,9 Hz), 7,76 (1 H, dt, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 - 7,37 (1 H, m), 7,26 - 7,30 (1 H, m), 7,16 (1 H, ddd, J = 8,0, 6,8, 1,0 Hz), 6,93 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 6,70 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 5,61 (2 H, s), 2,45 (3 H, s). Espectro de masas m/z 301, 303 (M+H)⁺. También se obtuvo 2-(3-bromo-2-metilbencil)-2H-indazol en forma de una goa de color amarillo pálido (Intermedio 31-2, 164 mg, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,68 - 7,76 (2 H, m), 7,54 - 7,63 (2 H, m), 7,28 (1 H, ddd, J = 8,2, 7,2, 1,1 Hz), 6,97 - 7,10 (3 H, m), 5,63 (2 H, s), 2,37 (3 H, s). Espectro de masas m/z 301, 303 (M+H)⁺.

Intermedio 31-3Preparación de 1-(3-bromo-2-metilbencil)-1H-benzo[d]imidazol

- Una mezcla de 1-bromo-3-(bromometil)-2-metilbenceno (250 mg, 0,947 mmol), 1H-benzo[d]imidazol (336 mg, 2,84 mmol) y carbonato potásico (131 mg, 0,947 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 60:40 de hexano-EtOAc a EtOAc), para proporcionar 1-(3-bromo-2-metilbencil)-1H-benzo[d]imidazol en forma de un sólido de color blanco (233 mg, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,14 (1 H, s), 7,68 - 7,78 (1 H, m), 7,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 - 7,44 (1 H, m), 7,25 - 7,34 (2 H, m), 7,03 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 6,82 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 5,58 (2 H, s), 2,45 (3 H, s). Espectro de masas m/z 301, 303 (M+H)⁺.

Intermedio 32-1Preparación de N-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina

- Etapla 1** Una mezcla de ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (0,5 g, 2,99 mmol) y acetato de formamidina (0,623 g, 5,98 mmol) en 2-metoxietanol (4 ml) se calentó a 130 °C. Después de 15,25 h, la mezcla se enfrió a ta. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar 7-metoxiquinazolin-4-ol en forma de un sólido de color castaño (473 mg, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (1 H, s a), 8,06 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 7,03 - 7,14 (2 H, m), 3,90 (3 H, s).

- Etapla 2** Una suspensión de 7-metoxiquinazolin-4-ol (400 mg, 2,271 mmol) en oxicloruro de fósforo (7 ml, 75 mmol) se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc y se agitó en un baño de hielo con NaHCO₃ (ac.) hasta que todo el sólido se disolvió y cesó el desprendimiento de gas. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 4-cloro-7-metoxiquinazolina en forma de un sólido de color amarillo-castaño claro (438 mg, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,94 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J = 9,7 Hz), 7,29

- 7,37 (2 H, m), 4,00 (3 H, s).

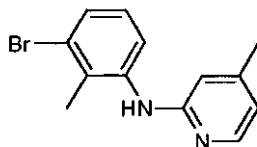
Etapa 3 Una mezcla de 4-cloro-7-metoxiquinazolina (200 mg, 1,028 mmol) y 3-bromo-2-metilnilina (0,253 ml, 2,055 mmol) en isopropanol (11 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 0,385 ml, 1,541 mmol) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente por irradiación de microondas a 140 °C durante 45 min. Con refrigeración, un precipitado formado que se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar la sal de ácido clorhídrico de N-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina en forma de un sólido de color castaño (281 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,65 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,69 (1 H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 9,4, 2,5 Hz), 7,37 (1 H, dd, J = 7,9, 0,9 Hz), 7,26 - 7,30 (1 H, m), 7,24 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 4,08 (3 H, s), 2,36 (3 H, s). Espectro de masas m/z 344, 346 (M+H)⁺. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 75:25 a 25:75 de hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina en forma de un sólido de color blanquecino (61 mg, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,64 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 7,08 - 7,20 (3 H, m), 5,30 (1 H, s), 3,96 (3 H, s), 2,41 (3 H, s). Espectro de masas m/z 344, 346 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 32-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
32-2	N-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metilquinazolin-4-amina	328,330 (M+H) ⁺
32-3	N-(3-bromo-2-metilfenil)-7-fluoroquinazolin-4-amina	332,334 (M+H) ⁺
32-4	N-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoroquinazolin-4-amina	332,334 (M+H) ⁺
32-5	N-(3-bromo-2-metilfenil)-7-metilquinazolin-4-amina	328, 330 (M+H) ⁺
32-6	N-(3-bromo-2-metilfenil)-5-fluoroquinazolin-4-amina	332,334 (M+H) ⁺
32-7	N-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-amina	332,334 (M+H) ⁺
32-8	N-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina	344,346 (M+H) ⁺
32-9	N-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-4-amina	314,316 (M+H) ⁺

Intermedio 33-1

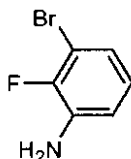
Preparación de N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-metilpiridin-2-amina



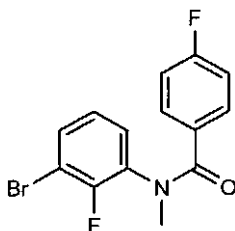
Una mezcla de 3-bromo-2-metilnilina (200 mg, 1,075 mmol), 2-fluoro-4-metilpiridina (155 mg, 1,397 mmol) y *tert*-butóxido potásico (193 mg, 1,72 mmol) en DMSO (4 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente mediante irradiación por microondas a 190 °C durante 40 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 85:15 de hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-metilpiridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 7,38 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,06 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 6,40 (1 H, s), 6,23 (1 H, s a), 2,37 (3 H, s), 2,23 (3 H, s). Espectro de masas m/z 277, 279 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 33-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
33-2	N-(3-bromo-2-metilfenil)-5-metilpiridin-2-amina	277,279 (M+H) ⁺
33-3	N-(3-bromo-2-metilfenil)piridin-2-amina	263,265 (M+H) ⁺
33-4	N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilpiridin-2-amina	277,279 (M+H) ⁺

Intermedio 34-1Preparación de 3-bromo-2-fluoroanilina

- 5 Una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (1,10 g, 5,00 mmol) en etanol-ácido acético-agua (2:2:1) (25 ml) se trató con polvo de hierro (1,396 g, 25,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 3-bromo-2-fluoroanilina en forma de un aceite de color pardo (880 mg, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,85 - 6,92 (1 H, m), 6,80 (1 H, td, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,66 - 6,73 (1 H, m), 3,81 (2 H, s a).

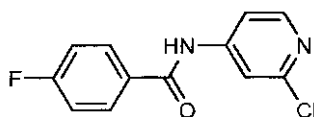
10 Intermedio 35-1Preparación de N-(3-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-N-metilbenzamida

- 15 Etapla 1 Una solución del Intermedio 34-1 (205 mg, 1,079 mmol) en ácido fórmico (0,611 ml, 16,18 mmol) se calentó a 90 °C durante 5,5 h. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 85:15 a 70:30 de hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida en forma de un sólido de color blanquecino (216 mg, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,49 (1 H, s), 8,27 - 8,37 (1 H, m), 7,44 (1 H, s a), 7,30 (1 H, ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz), 7,04 (1 H, td, J = 8,2, 1,5 Hz), 1,58 (3 H, s). Espectro de masas m/z 218, 220 (M+H)⁺.

- 20 Etapla 2 Una suspensión de N-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida (216 mg, 0,991 mmol) en THF (8 ml) se trató con complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2,0 M en THF, 1,486 ml, 2,97 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y el residuo se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-N-metilnilina en forma de un aceite de color amarillo claro (60 mg, 30 %). Espectro de masas m/z 204, 206 (M+H)⁺.

- 25 Etapla 3 Una solución de 3-bromo-2-fluoro-N-metilnilina (32 mg, 0,157 mmol) y diisopropilamina (0,055 ml, 0,314 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,028 ml, 0,235 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se repartió entre DCM y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 90:10 a 80:20 hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 68 %). Espectro de masas m/z 326, 328 (M+H)⁺.

30

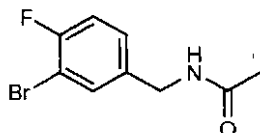
Intermedio 35-2Preparación de N-(2-cloropiridin-4-il)-4-fluorobenzamida

- 35 Una solución de 2-bromopiridin-4-amina (500 mg, 2,89 mmol) en piridina (8 ml) se agitó sobre hielo y se trató con cloruro 4-fluorobenzoilo (0,376 ml, 3,18 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 20,25 h, después se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 a 20:80 hexano-EtOAc) para proporcionar N-(2-cloropiridin-4-il)-4-fluorobenzamida en forma de un sólido vítreo de color

blanco (532 mg, 73 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1 H) 8,14 (s a, 1 H) 7,89 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 2 H) 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 5,7, 2,0 Hz, 1 H) 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2 H). Espectro de masas m/z 251, 253 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 35-3

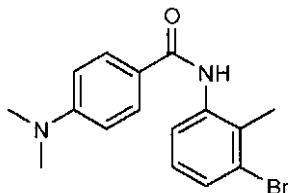
5 Preparación de N-(3-bromo-4-fluorobencil)acetamida



Una solución de sal de ácido clorhídrico de (3-bromo-4-fluorofenil)metanamina (500 mg, 2,079 mmol) en piridina (6 ml) se agitó sobre hielo y se trató con anhídrido acético (0,235 ml, 2,495 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 17 h, después se concentró. El residuo se agitó en ácido clorhídrico 1 M, formando un precipitado que se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó para proporcionar N-(3-bromo-4-fluorobencil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (435 mg, 85 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,47 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 1 H) 7,20 (ddd, J = 8,6, 4,6, 2,2 Hz, 1 H) 7,07 (t, J = 8,3 Hz, 1 H) 5,84 (s a, 1 H) 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 2,04 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 246, 248 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 35-4

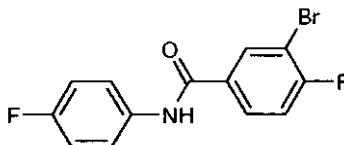
15 Preparación de N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-(dimetilamino)benzamida



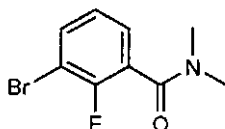
Una suspensión de ácido 4-(dimetilamino)benzoico (100 mg, 0,605 mmol) en DCM (3 ml) se trató con 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,120 ml, 0,908 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió 3-bromo-2-metilanilina (0,053 ml, 0,432 mmol), seguido de DIEA (0,264 ml, 1,513 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se diluyó con DCM y NaHCO_3 (ac.). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 85:15 a 65:35 de hexano-EtOAc) para proporcionar N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-(dimetilamino)benzamida en forma de un sólido de color amarillo claro (77 mg, 53 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,75 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1 H) 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 2 H) 2,99 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 331, 333 ($M-H$) $^-$.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedios 35-1 a 35-4.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
35-5	N-(3-bromo-4-fluorofenil)acetamida	232, 234 ($M+H$) $^+$
35-6	N-(3-bromofenil)-4-fluorobenzamida	294, 296 ($M+H$) $^+$
35-7	N-(3-bromo-2-fluorofenil)-4-fluorobenzamida	312, 314 ($M+H$) $^+$
35-8	N-(3-bromo-2-fluorofenil)-4-(dimetilamino)benzamida	337, 339 ($M+H$) $^+$
35-9	N-(3-bromofenil)-4-fluoro-N-metilbenzamida	308, 310 ($M+H$) $^+$
35-10	N-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluorobenzamida	312, 314 ($M+H$) $^+$
35-11	N-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluorobenzamida	312, 314 ($M+H$) $^+$
35-12	N-(3-bromo-4-fluorobencil)-4-fluorobenzamida	326, 328 ($M+H$) $^+$
35-13	N-(3-bromo-2-fluorofenil)acetamida	232, 234 ($M+H$) $^+$

Intermedio 36-1Preparación de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-fluorofenil)benzamida

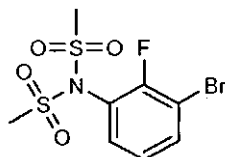
Una solución de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (976 mg, 4,46 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a ta y se trató con cloruro de oxalilo (1,950 ml, 22,28 mmol), seguido de una gota de DMF, provocando que se iniciara desprendimiento de gas. Después de 2,5 h, la solución se calentó a ebullición durante 1-2 min y se dejó enfriar a ta. Después de un total de 3 h, la solución se concentró para proporcionar cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzoílo en forma de un sólido de color blanco (1,00 g, 94 %). Una porción de este material (200 mg, 0,842 mmol) se añadió una solución enfriada con hielo de 4-fluoroanilina (0,081 ml, 0,842 mmol) en piridina (4 ml), y la solución se agitó a ta durante 65 h. La solución se concentró y el residuo se agitó en ácido clorhídrico 1 M, formando un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 3-bromo-4-fluoro-N-(4-fluorofenil)benzamida en forma de un sólido de color blanquecino (227,5 mg, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1 H) 8,29 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1 H) 8,01 (ddd, J = 8,6, 4,8, 2,2 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 2 H) 7,55 (t, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,20 (t, J = 8,9 Hz, 2 H). Espectro de masas m/z 312, 314 (M+H)⁺.

Intermedio 36-2Preparación de 3-bromo-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

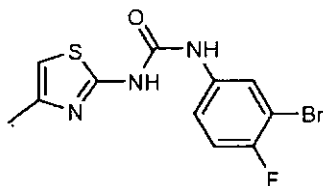
Una suspensión de ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (1,009 g, 4,61 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a ta y se trató con cloruro de oxalilo (2,016 ml, 23,04 mmol), seguido de una gota de DMF, provocando que se iniciara desprendimiento de gas. Después de 2,5 h, la solución se calentó a ebullición durante 1-2 min y se dejó enfriar a ta. Después de 3 h en total, la solución se concentró para proporcionar cloruro de 3-bromo-2-fluorobenzoílo en forma de un líquido de color amarillo oscuro (1,078 g, 99 %). Una porción de este (200 mg, 0,842 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml) y se añadió a una solución de dimetilamina (2 M en metanol, 2,0 ml, 4,00 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 18 h, después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, NaHCO₃ (ac.) y salmuera, y se secó y concentró para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida en forma de un aceite de color amarillo claro (192 mg, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (ddd, J = 8,1, 6,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,32 (ddd, J = 7,6, 5,9, 1,6 Hz, 1 H) 7,09 (td, J = 7,8, 0,7 Hz, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 2,93 (d, J = 1,5 Hz, 3 H). Espectro de masas m/z 246, 248 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedios 36-1 y 36-2.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
36-3	3-bromo-2-fluoro-N-(4-fluorofenil)benzamida	312, 314 (M+H) ⁺
36-4	3-bromo-4-fluorobenzamida	218, 220 (M+H) ⁺
36-5	3-bromo-2-fluorobenzamida	218, 220 (M+H) ⁺
36-6	3-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida	232, 234 (M+H) ⁺
36-7	3-bromo-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida	246, 248 (M+H) ⁺

Intermedio 37-1Preparación de N-(3-bromo-2-fluorofenil)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida

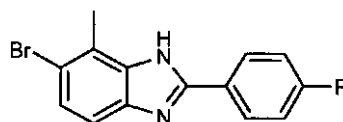
- Una solución de 3-bromo-2-fluoroanilina (Intermedio 34-1, 160 mg, 0,842 mmol) y DIEA (0,368 ml, 2,105 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a aprox. -5 °C, se trató con cloruro de metanosulfonyl (0,098 ml, 1,263 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla se repartió entre DCM y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar N-(3-bromo-2-fluorofenil)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo (308 mg, cuantitativo), usado sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,70 (1 H, ddd, J = 8,1, 6,4, 1,5 Hz), 7,33 (1 H, ddd, J = 8,1, 6,5, 1,6 Hz), 7,15 (1 H, td, J = 8,1, 1,4 Hz), 3,46 (6 H, s). Espectro de masas m/z 363, 365 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 38-1Preparación de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(4-metiltiazol-2-il)urea

- Etapla 1 Una solución de 2-amino-4-metiltiazol (11,42 g, 0,10 mol) en DCM se enfrió a 0 °C y se trató con TEA (12,1 g, 0,12 mol), después se añadió gota a gota fenilo cloroformiato (15,6 g, 0,10 mol) con agitación. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se lavó con NaHCO₃ (ac.), agua y salmuera, y se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 60:40 de hexano-EtOAc) para dar 4-metiltiazol-2-ilcarbamato de fenilo en forma de un sólido de color blanco (12 g, 51 %). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ 12,38 (s a, 1 H) 7,47-7,40 (m, 2 H) 7,30-7,19 (m, 3 H) 6,52 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 2,41 (d, J = 0,8 Hz, 3 H).
- Etapla 2 Una solución de 3-bromo-4-fluoroanilina (250 mg, 1,316 mmol) en THF (6 ml) se agitó sobre hielo y se trató con TEA (0,367 ml, 2,63 mmol), después con 4-metiltiazol-2-ilcarbamato de fenilo (308 mg, 1,316 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 70 h. La mezcla se concentró y el residuo se agitó en ácido clorhídrico 1 M, formando un precipitado que se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó al vacío para proporcionar 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(4-metiltiazol-2-il)urea en forma de un sólido de color blanquecino (400 mg, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1 H) 7,94 (dd, J = 6,3, 2,5 Hz, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,32 (t, J = 8,7 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 2,23 (d, J = 1,1 Hz, 3 H). Espectro de masas m/z 330, 332 (M+H)⁺.

El siguiente Intermedio se preparó usando los procedimientos usados para preparar el Intermedio 38-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
38-2	1-(3-bromo-4-fluorobencil)-3-(4-metiltiazol-2-il)urea	344, 346 (M+H) ⁺

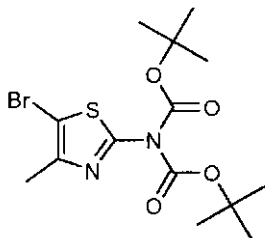
Intermedio 39-1Preparación de 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-1H-benzor[d]imidazol

- Una solución de 4-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina (preparada de acuerdo con el procedimiento de la solicitud de Patente PCT WO 2008/021851, 400 mg, 1,989 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TEA (0,693 ml, 4,97 mmol), después se trató gota a gota con cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,282 ml, 2,387 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 70 min, después se concentró. El residuo se suspendió en etanol (25 ml), se trató con ácido clorhídrico concentrado (3

ml, 36,5 mmol) y se calentó a 90-95 °C. Después de 42,5 h, la mezcla se enfrió a ta y el etanol se retiró al vacío. La pasta residual se suspendió en agua y el pH se ajustó a aprox. 8 con NaHCO₃ (ac.). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol en forma de un sólido de color rosa pálido (636 mg, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (2 H, dd, J = 8,9, 5,4 Hz), 7,33 - 7,45 (4 H, m), 2,57 (3 H, s). Espectro de masas m/z 305, 307 (M+H)⁺.

Intermedio 40-1

Preparación de N,N-bis(terc-butiloxycarbonil)-5-bromo-4-metiltiazol-2-ilamina

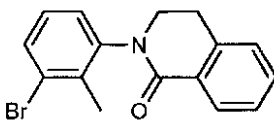


Etapa 1 Una solución de 5-bromo-4-metiltiazol-2-amina (2,00 g, 10,36 mmol) en piridina (10 ml) se trató en porciones a ta con dicarbonato di-terc-butilo (2,487 g, 11,40 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, quedaba material de partida significativo. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con hexametildisilazida de litio (1 M en THF, 25,9 ml, 25,9 mmol), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (2,487 g, 11,40 mmol). La mezcla se calentó a ta durante 1 h, después se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 0,5 M, después con hidróxido sódico acuoso 1 M, se secó y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna (elusión con hexano-EtOAc) proporcionó 5-bromo-4-metiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (814 mg, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,27 (3 H, s), 1,53 (9 H, s). Espectro de masas m/z 293, 295 (M+H)⁺.

Etapa 2 Una mezcla de dicarbonato de di-terc-butilo (667 mg, 3,05 mmol), 5-bromo-4-metiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (814 mg, 2,78 mmol) y DMAP (339 mg, 2,78 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar N,N-bis(terc-butiloxycarbonil)-5-bromo-4-metiltiazol-2-ilamina. Espectro de masas m/z 393, 395 (M+H)⁺.

Intermedio 41-1

Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



Etapa 1 Una solución de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1 g, 7,57 mmol) en DCM (10 ml) se trató con ácido metanosulfónico (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió azida sódica (0,984 g, 15,13 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después a ta durante una noche. La mezcla se hizo básica con hidróxido sódico acuoso al 20 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco (655 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,08 - 7,19 (2 H, m), 6,92 - 6,99 (1 H, m), 6,85 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,47 (1 H, s), 2,92 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,49 - 2,58 (2 H, m). Espectro de masas m/z 148,1 (M+H)⁺. También se obtuvo 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un aceite incoloro (162 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,93 (1 H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,44 - 7,52 (1 H, m), 7,35 (1 H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 3,50 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,98 (2 H, t, J = 6,7 Hz). Espectro de masas m/z 148,1 (M+H)⁺.

Etapa 2 Una mezcla de 1,3-dibromo-2-metilbenceno (340 mg, 1,359 mmol), 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,679 mmol) y carbonato potásico (94 mg, 0,679 mmol) en DMSO (2 ml) se purgó con nitrógeno, se trató con yoduro de cobre (I) (25,9 mg, 0,136 mmol) y se calentó a 150 °C durante 3,5 h. La mezcla se combinó con el de una segunda reacción usando 1,3-dibromo-2-metilbenceno (2,59 g, 10,36 mmol) y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (508 mg, 3,45 mmol), se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con hidróxido de amonio acuoso al 5 %, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillo (142 mg, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,15 (1 H, dd, J = 7,70, 1,10 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 7,92, 1,10 Hz), 7,46 - 7,51 (1 H, m), 7,37 - 7,42 (1 H, m), 7,24 - 7,28 (1 H, m), 7,17 - 7,21 (1 H, m), 7,09 - 7,16 (1 H, m), 3,95 (1 H, ddd, J = 12,21, 10,12, 4,73 Hz), 3,73 (1 H, ddd, J = 11,94, 6,33, 5,28 Hz), 3,26 (1 H, ddd, J = 15,74, 10,23, 5,28 Hz), 3,06 - 3,14 (1 H, m), 2,36 (3 H, s). Espectro de masas m/z 316, 318 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar Intermedio 41-1.

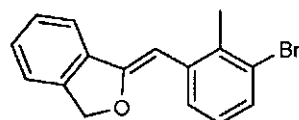
Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
41-2	2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	346, 348 (M+H) ⁺
41-3	2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	332, 334 (M+H) ⁺
41-4 ^[a]	5-(3-bromo-2-metilfenoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	332, 334 (M+H) ⁺
41-5	2-(3-bromo-2-metilfenil)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	350, 352 (M+H) ⁺
41-6	2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	334, 336 (M+H) ⁺
^[a] Obtenido de la misma reacción usada para preparar el Intermedio 41-3		

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos de la Etapa 2 usados para preparar el Intermedio 41-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
41-7	1-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4-dimetil-1H-pirrol-2(5H)-ona	280, 282 (M+H) ⁺
41-8	1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilpiridin-2(1 H)-ona	278, 280 (M+H) ⁺
41-9	1-(3-bromo-2-metilfenil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona	282, 284 (M+H) ⁺
41-10	ácido 1-(3-bromo-2-metilfenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico	298, 300 (M+H) ⁺

Intermedio 42-1

Preparación de 1-(3-bromo-2-metilbencilideno)-1,3-dihidroisobenzofurano



5

Etapa 1 Una mezcla de (2-etinilfenil)metanol (100 mg, 0,757 mmol), 1,3-dibromo-2-metilbenceno (189 mg, 0,757 mmol) y TEA (0,211 ml, 1,513 mmol) en THF (2 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con yoduro de cobre (I) (2,88 mg, 0,015 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (26,6 mg, 0,038 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, y se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar (2-((3-bromo-2-metilfenil)etinil)fenil)metanol en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 - 7,58 (4 H, m), 7,39 (1 H, td, J = 7,54, 1,43 Hz), 7,27 - 7,34 (1 H, m), 7,00 - 7,09 (1 H, m), 4,93 (2 H, d, J = 6,38 Hz), 2,64 (3 H, s). Espectro de masas m/z 323, 325 (M+Na)⁺.

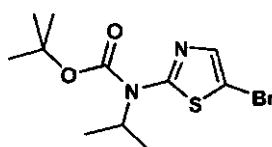
10

Etapa 2 Una solución de (2-((3-bromo-2-metilfenil)etinil)fenil)-metanol (50 mg, 0,166 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio, 1,0 M en THF (0,332 ml, 0,332 mmol) en THF (0,5 ml) se calentó a 67 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 80:20 de EtOAc-hexano) para proporcionar 1-(3-bromo-2-metilbencilideno)-1,3-dihidroisobenzofurano en forma de un sólido de color amarillo claro (36 mg, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 - 8,06 (1 H, m), 7,58 - 7,64 (1 H, m), 7,32 - 7,41 (4 H, m), 7,04 (1 H, t, J = 7,92 Hz), 6,07 (1 H, s), 5,49 (2 H, s), 2,51 (3 H, s). Espectro de masas m/z 301, 303 (M+H)⁺.

20

Intermedio 43-1

Preparación de 5-bromotiazol-2-il(isopropil)carbamato de *terc*-butilo



Etapa 1 Se añadió en porciones dicarbonato de di-*terc*-butilo (28,90 g, 132,4 mmol) a una suspensión de bromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (28,64 g, 110,3 mmol) en piridina (100 ml) durante 20 min a ta. La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró. El residuo se repartió entre ácido clorhídrico 0,5 M (200 ml) y EtOAc (200

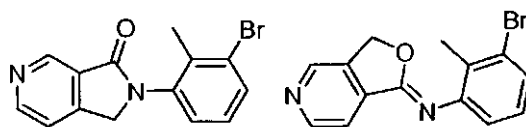
25

ml). La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice usando 90:10 de hexano-EtOAc. El filtrado se concentró para dar 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (19,5 g, 63 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,27 (s, 1 H) 1,60 (s, 9 H). Espectro de masas m/z 223, 225 ($M+H$) $^+$.

- 5 Etapla 2 Una solución de 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3 g, 10,7 mmol), isopropanol (6,40 g, 107,4 mmol) y trietilfosfina (5,63 g, 21,5 mmol) en THF (30 ml) se trató con azodicarboxilato de dietilo (3,74 g, 21,5 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante una noche mientras se calentaba lentamente a ta. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml), se filtró para retirar el sólido sin disolver y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano) para dar 5-bromotiazol-2-il(isopropil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro (3,10 g, 90 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,34 (s, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 1,59 (s, 9 H) 1,45 (d, 6,8 Hz, 6 H). Espectro de masas m/z 265, 267 ($M+H-C_4H_9$) $^+$.

Intermedios 44-1 y 44-2

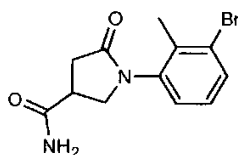
Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona y (Z)-3-bromo-N-(furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ilideno)-2-metilnilina



- 15 Una suspensión de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (4,7 g, 14,82 mmol) en metanol (200 ml) se trató con borohidruro sódico (2 g, 52,9 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con NaHCO_3 (ac.). La mezcla se extrajo varias veces con una mezcla de DCM y metanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para dar una mezcla de N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)-nicotinamida y N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-(hidroximetil)isonicotinamida en forma de un sólido de color blanquecino. Espectro de masas m/z 321, 323 ($M+H$) $^+$. Sin purificación, este material se suspendió en THF (250 ml) y se trató con trietilfosfina (soporatada por polímero, resina P/g 3 mmol, 18,44 g, 54,8 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (6,45 g, 37,1 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, NaHCO_3 (ac.) y salmuera, y se secó y concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (Intermedio 44-1, 2,7 g, 60 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,21 (1 H, d, $J = 0,88$ Hz), 8,84 (1 H, d, $J = 5,06$ Hz), 7,63 (1 H, dd, $J = 7,70, 1,32$ Hz), 7,51 (1 H, dd, $J = 5,06, 0,88$ Hz), 7,22 (1 H, dt, $J = 7,70, 1,32$ Hz), 7,17 (1 H, d, $J = 7,92$ Hz), 4,76 (2 H, s), 2,31 (3 H, s). Espectro de masas m/z 303, 305 ($M+H$) $^+$. También se obtuvo (Z)-3-bromo-N-(furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ilideno)-2-metilnilina en forma de un sólido de color blanco (Intermedio 44-2, 760 mg, 17 %), que también contenía la (Z)-3-bromo-N-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilideno)-2-metilnilina isomérica. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,26 (1 H, s), 8,80 (1 H, d, $J = 5,06$ Hz), 7,42 (1 H, dd, $J = 5,06, 0,88$ Hz), 7,31 - 7,35 (1 H, m), 7,02 - 7,08 (2 H, m), 5,39 (2 H, s), 2,35 (3 H, s). Espectro de masas m/z 303, 305 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 45-1

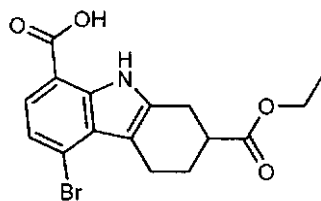
- 35 Preparación de 1-(3-bromo-2-metilfenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida



- 40 Una mezcla de ácido 1-(3-bromo-2-metilfenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (Intermedio 41-10, 100 mg, 0,335 mmol), EDC (129 mg, 0,671 mmol), HOBT (103 mg, 0,671 mmol) y amoníaco acuoso al 28 % en THF (2 ml) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 (ac.) y agua, y se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 90:10 de DCM-metanol) para proporcionar 1-(3-bromo-2-metilfenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 26 %). Espectro de masas m/z 297, 299 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 46-1

Preparación de ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico



5 Etapa 1 Una solución de nitrito sódico (2,448 g, 35,5 mmol) en agua (12 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (7,30 g, 33,8 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (34 ml) a -5 °C, a una velocidad tal, que la temperatura no excedió 0 °C. La suspensión resultante se agitó a -5 °C durante 10 min y después se añadió gota a gota a una solución en agitación rápida de cloruro de estaño (II) (13,46 g, 71,0 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a -5 °C, a una velocidad tal, que la temperatura no excedió 0 °C. La suspensión resultante se calentó a ta y se agitó durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar sal de ácido clorhídrico del ácido 4-bromo-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido de color castaño pálido (7,79 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s a, 1 H) 7,79 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 8,35, 1,76 Hz, 1 H). Espectro de masas m/z 231, 233 (M+H)⁺.

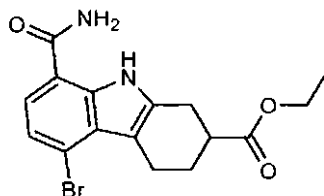
15 Etapa 2 Una suspensión agitada de sal de ácido clorhídrico del ácido 4-bromo-2-hidrazinilbenzoico (16,35 g, 58,1 mmol) en ácido acético (171 ml) se trató con 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo (9,88 g, 58,1 mmol) a ta. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 h, después se enfrió a ta y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo. Este se suspendió en EtOAc (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para proporcionar ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (11,46 g). El filtrado se concentró y el residuo se resuspendió en EtOAc, el precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar más cantidad de producto (0,82 g) para un total de 12,28 g (58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10 (s a, 1 H) 11,06 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 4,07 - 4,15 (m, 2 H) 3,08 - 3,19 (m, 1 H) 2,99 - 3,08 (m, 1 H) 2,89 - 2,99 (m, 2 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 1,75 - 1,89 (m, 1 H) 1,20 (t, J = 7,14 Hz, 3 H). Espectro de masas m/z 366,0, 368,0 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar el Intermedio 46-1 pero usando la cetona adecuada en lugar de 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
46-2	ácido 5-bromo-3-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico	366, 368 (M+H) ⁺
46-3	ácido 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico	294, 296 (M+H) ⁺

25 Intermedio 47-1

Preparación de 5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo



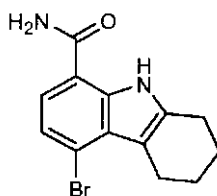
30 Una suspensión de ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (Intermedio 46-1, 12,28 g, 33,5 mmol), EDC (7,71 g, 40,2 mmol) y HOBT (6,16 g, 40,2 mmol) en THF-DCM (4:1, 335 ml) se trató con hidróxido de amonio acuoso al 28 % (7,83 ml, 201 mmol), y la suspensión resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y EtOAc y se secó para dar 5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (8,92 g). El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en metanol. Un sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al aire para proporcionar más cantidad de producto (0,39 g) para un total de 9,31 g (76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1 H) 8,02 (s a, 1 H) 7,43 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,39 (s a, 1 H) 7,14 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 4,02 - 4,17 (m, 2 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 2,97 - 3,06 (m, 1 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 2,77 - 2,86 (m, 1 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 1,72 - 1,86 (m, 1 H) 1,20 (t, J = 7,14 Hz, 3 H). Espectro de masas m/z 365, 367 (M+H)⁺.

El siguiente Intermedio se preparó usando el procedimiento usado para preparar el Intermedio 47-1 pero usando el Intermedio 46-2 en lugar de Intermedio 46-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
47-2	5-bromo-8-carbamoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-carboxilato de etilo	365, 367 (M+H) ⁺

Intermedio 47-3

Preparación de 5-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida



5

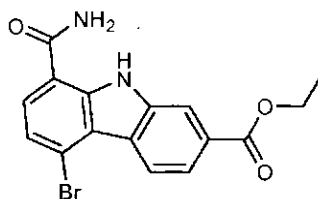
Una mezcla de ácido 5-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxílico (Intermedio 46-3, pureza del 70 %, mezclada con el Intermedio 47-3 a partir de una reacción incompleta realizada de acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Intermedio 47-1; 3 g, 7,14 mmol) en THF (80 ml) y DCM (20 ml) se trató con HOAT (1,166 g, 8,57 mmol) y EDC (1,642 g, 8,57 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h, después se trató con gas de amoníaco anhidro durante aprox. 2 min, formando una suspensión muy espesa. La mezcla se agitó durante 30 min, después se trató de nuevo con gas de amoníaco durante aprox. 1 min. Después de agitar durante una hora más, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc (disolviendo el sólido). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con hidróxido sódico acuoso 0,1 M, después con ácido clorhídrico 1 M y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 5-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color naranja-castaño pálido (2,47 g, 84 %, incluyendo el producto de la reacción incompleta, produciendo el material de partida). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (1 H, s), 8,02 (1 H, s a), 7,44 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1 H, s a), 7,14 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 2,99 (2 H, s a), 2,75 (2 H, s a), 1,78 (4 H, s a). Espectro de masas m/z 293, 295 (M+H)⁺.

10

15

Intermedio 48-1

Preparación de 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo



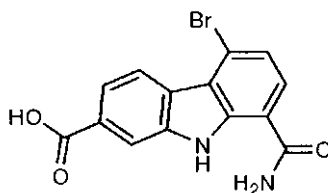
25

30

Una suspensión agitada de 5-bromo-8-carbamoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 47-1, 9,31 g, 25,5 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (12,73 g, 56,1 mmol) en tolueno (127 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con tolueno y agua, y se secó al aire. El sólido se suspendió en metanol y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al aire para proporcionar 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (7,68 g). El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en metanol. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al aire para proporcionar más cantidad de producto (0,60 g) para un total de 8,28 g (90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1 H) 8,69 (d, J = 8,57 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,93 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,57, 1,54 Hz, 1 H) 7,63 (s a, 1 H) 7,50 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 4,37 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 1,37 (t, J = 7,14 Hz, 3 H). Espectro de masas m/z 361, 363 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando el procedimiento usado para preparar el Intermedio 48-1 pero usando el material de partida adecuado en lugar de Intermedio 47-1.

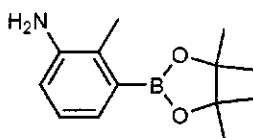
Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
48-2	etil 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxilato	361, 363 (M+H) ⁺
48-3	4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida	289, 291 (M+H) ⁺

Intermedio 49-1Preparación de ácido 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxílico

- 5 Una suspensión de 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 48-1, 1,81 g, 5,01 mmol) e monohidrato de hidróxido de litio (0,601 g, 15,03 mmol) en THF-etanol-agua (3:1:1, 50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se agitó en agua y se trató con ácido clorhídrico 1 M a pH 1-2. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxílico en forma de un sólido de color pardo claro (1,84 g, aprox. pureza del 90 %, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s a, 1 H) 12,02 (s, 1 H) 8,69 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,94 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,87 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,65 (s a, 1 H) 7,51 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). Espectro de masas m/z 331, 333 (M-H)⁻.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando el procedimiento usado para preparar el Intermedio 49-1 pero usando el material adecuado en lugar de Intermedio 48-1.

Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
49-2	ácido 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-3-carboxílico	331, 333 (M-H) ⁻
49-3	ácido 5-bromo-8-carbamoyl-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico	335, 337 (M-H) ⁻

15 Intermedio 50-1Preparación de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

- 20 Una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (4,00 g, 21,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,55 g, 25,8 mmol) y acetato potásico (4,22 g, 43,0 mmol) en 1,4-dioxano (44,8 ml) y DMSO (9,0 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio DCM (0,527 g, 0,645 mmol), la mezcla se purgó durante 5 min más y después se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite. Los sólidos se lavaron con EtOAc y los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc usando un gradiente de 95:5 a 85:15) para proporcionar 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en forma de un sólido ceroso de color amarillo claro (4,4 g, 88 %), usado sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,21 (1 H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 7,02 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 6,75 (1 H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 3,54 (2 H, s a), 2,37 (3 H, s), 1,34 (12 H, s). Espectro de masas m/z 233,3, 234,3, 235,3 (M+H)⁺.

- 30 Los siguientes Intermedios también se prepararon usando el procedimiento usado para preparar el Intermedio 50-1 o productos estrechamente relacionados.

Intermedio	Material de partida ^[a]	Nombre del compuesto	Espectro de masas
50-2		2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo	[b]
50-3		3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina	256,3 (M+H) ⁺
50-4	Intermedio 1-1	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	350,3 (M+H) ⁺
50-5	Intermedio 1-2	6-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	368,1 (M+H) ⁺
50-6	Intermedio 1-4	5-metoxi-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	380,1 (M+H) ⁺
50-7	Intermedio 1-5	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)isoindolin-1-ona	418,1 (M+H) ⁺
50-8	Intermedio 1-6	6-metil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	364,0 (M+H) ⁺
50-9	Intermedio 2-1	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-oxoisoindolina-5-carbonitrilo	375,3 (M+H) ⁺
50-10	Intermedio 3-1	5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolina-1,3-diona	382,1 (M+H) ⁺
50-11	Intermedio 3-2	5- <i>terc</i> -butil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolina-1,3-diona	420,2 (M+H) ⁺
50-12	Intermedio 4-1	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)octahidro-1H-isoindol-1-ona	356,1 (M+H) ⁺
50-13	Intermedio 4-2	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-isoindol-1-ona	354,2 (M+H) ⁺
50-14	Intermedio 4-3	6- <i>terc</i> -butil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	406,2 (M+H) ⁺
50-15	Intermedio 4-4	5- <i>terc</i> -butil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	406,2 (M+H) ⁺
50-16	Intermedio 4-5	7-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	368,3 (M+H) ⁺
50-17	Intermedio 4-6	4-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	368,3 (M+H) ⁺
50-18	Intermedio 4-7	5-metil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	364,2 (M+H) ⁺
50-19	Intermedio 4-8	5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona	368,2 (M+H) ⁺
50-20	Intermedio 5-1	5-metil-2-(4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoindolin-1-ona	365,2 (M+H) ⁺
50-21	Intermedio 5-2	2-(4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoindolin-1-ona	351,2 (M+H) ⁺
50-22	Intermedio 6-1	2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona	355 (M+H) ⁺

(Continuación)

Intermedio	Material de partida ^[a]	Nombre del compuesto	Espectro de masas
50-23	Intermedio 7-1	2-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	377,3 (M+H) ⁺
50-24	q	3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	363,3 (M+H) ⁺
50-25	Intermedio 8-2	5-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	381,3 (M+H) ⁺
50-26	Intermedio 8-3	6-cloro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	397,399 (M+H) ⁺
50-27	Intermedio 9-1	6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	381,3 (M+H) ⁺
50-28	Intermedio 9-2	6-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	377,3 (M+H) ⁺
50-29	Intermedio 10-1	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona	362,3 (M+H) ⁺
50-30	Intermedio 11-1	7-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona	352,1 (M+H) ⁺
50-31	Intermedio 12-1	pirrolidin-1-il(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-il)metanona	341,1 (M+H) ⁺
50-32	Intermedio 13-1	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolina	336,2 (M+H) ⁺
50-33	Intermedio 17-1	5-metil-3-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona	366,1 (M+H) ⁺
50-34	Intermedio 18-1	5-metil-3-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona	366,1 (M+H) ⁺
50-35	Intermedio 19-1	5-metil-3-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona	380,1 (M+H) ⁺
50-36	Intermedio 20-1	N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-amina	350,3 (M+H) ⁺
50-37	Intermedio 21-1	6-(4-fluorofenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	438,2 (M+H) ⁺
50-38	Intermedio 9-7	3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4(3H)-ona	447,1 (M+H) ⁺
50-39	Intermedio 23-1	7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3, 4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	274,1 (M+H) ⁺
50-40	Intermedio 24-1	2-(4-fluorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	368,1 (M+H) ⁺
50-41	Intermedio 25-1	1-(4-fluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-indol	352,2 (M+H) ⁺
50-42	Intermedio 26-1	(4-fluorofenil)(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)metanona	377,24 (M+H) ⁺
50-43	Intermedio 27-1	1-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-2-ona	316,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

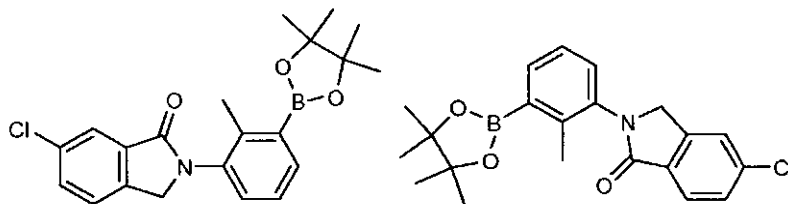
Intermedio	Material de partida ^[a]	Nombre del compuesto	Espectro de masas
50-44	Intermedio 28-1	N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida	302,2 (M+H) ⁺
50-45	Intermedio 34-1	2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina	238,1 (M+H) ⁺
50-46	Intermedio 39-1	2-(4-fluorofenil)-7-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol	353,2 (M+H) ⁺
50-47	Intermedio 40-1	N,N-bis(terc-butiloxicarbonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-metiltiazol-2-ilamina	441,2 (M+H) ⁺
50-48	Intermedio 9-3	8-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	381,2 (M+H) ⁺
50-49	Intermedio 44-1	2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona	351,5 (M+H) ⁺
50-50	Intermedio 44-2	(Z)-N-(furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ilideno)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina	351,3 (M+H) ⁺
50-51	Intermedio 9-4	8-metoxi-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	393,1 (M+H) ⁺
50-52	Intermedio 9-5	5-metoxi-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	393,1 (M+H) ⁺
50-53	Intermedio 9-6	7-metoxi-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	393,1 (M+H) ⁺
50-54	Intermedio 32-9	N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4-amina	362,0 (M+H) ⁺
50-55	Intermedio 32-6	5-fluoro-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4-amina	379,9 (M+H) ⁺
50-56	Intermedio 32-3	7-fluoro-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4-amina	380,0 (M+H) ⁺
50-57	Intermedio 32-7	8-fluoro-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4-amina	380,0 (M+H) ⁺
50-58	Intermedio 9-8	8-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	377,1 (M+H) ⁺
50-59	Intermedio 9-9	6-metoxi-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	393,1 (M+H) ⁺
50-60	Intermedio 9-10	7-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	381,1 (M+H) ⁺

^[a] No se indican los materiales de partida si están disponibles en el mercado.

^[b] RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,96 (1 H, dd, J = 7,59, 1,21 Hz), 7,72 (1 H, dd, J = 7,70, 1,32 Hz), 7,33 (1 H, t, J = 7,37 Hz), 2,72 (3 H, s), 1,37 (12 H, s).

Intermedios 51-1 y 51-2

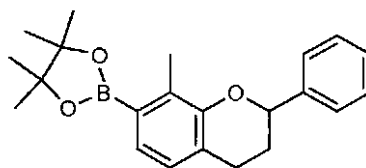
Preparación de 6-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona y 5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona



- 5 Una suspensión de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-cloroisoindolina-1,3-diona en bruto (Intermedio 3-3, 3,77 g, 10,75 mmol) en metanol (100 ml) se trató con borohidruro sódico (1,017 g, 26,9 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró para dar un sólido que se suspendió en DCM (20 ml) y se trató con trietilsilano (18,12 ml, 113 mmol) y se agitó a ta. Después de unos pocos minutos, la mezcla se trató lentamente con TFA (4,37 ml, 56,7 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió más cantidad de TFA (4,37 ml, 56,7 mmol) y la solución se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 25:75 de EtOAc-hexano) para dar un sólido, que contenía tanto 2-(3-bromo-2-metilfenil)-6-cloroisoindolin-1-ona como 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-cloroisoindolin-1-ona. Usando el procedimiento usado para preparar el Intermedio 50-1, este material (0,85 g, 2,53 mmol) se convirtió en una mezcla de 6-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona y 5-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona que se separó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 95:5 a 75:25 de hexano-EtOAc). 6-Cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 51-1, 126 mg, 13 %): RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,94 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,83 (1 H, dd, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,57 (1 H, dd, J = 8,0, 1,9 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,33 (2 H, m), 4,66 (2 H, s), 2,41 (3 H, s), 1,35 (12 H, s). Espectro de masas m/z 384, 386 (M+H)⁺. 5-Cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 51-2, 315 mg, 33 %): RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,88 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1 H, dd, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,27 - 7,32 (2 H, m), 4,66 (2 H, s), 2,41 (3 H, s), 1,35 (12 H, s). Espectro de masas m/z 384, 386 (M+H)⁺.

Intermedio 52-1

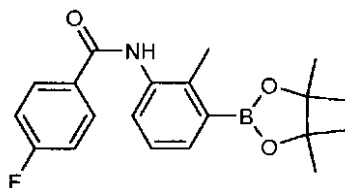
Preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(8-metil-2-fenilcroman-7-il)-1,3,2-dioxaborolano



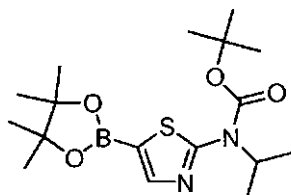
- 25 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 8-metil-2-fenilcroman-7-ilo (Intermedio 14-1, 0,300 g, 0,806 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,246 g, 0,967 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio DCM (0,066 g, 0,081 mmol), difenilfosforilferroceno (0,045 g, 0,081 mmol) y fosfato tripotásico (0,342 g, 1,611 mmol) en DMF se calentó en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 97,5:2,5 a 95:5 de hexano-EtOAc) para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-(8-metil-2-fenilcroman-7-il)-1,3,2-dioxaborolano en forma de líquidos incoloros (pureza de aprox. 85 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,35 - 7,46 (4 H, m), 7,26 - 7,35 (2 H, m), 6,92 (1 H, d, J = 7,48 Hz), 5,11 (1 H, dd, J = 9,79, 2,31 Hz), 2,98 (1 H, ddd, J = 16,84, 11,11, 6,16 Hz), 2,70 - 2,83 (1 H, m), 2,40 - 2,54 (3 H, m), 2,15 - 2,30 (1 H, m), 1,92 - 2,04 (1 H, m), 1,34 (12 H, s). Espectro de masas m/z 351,1 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios también se prepararon usando el procedimiento usado para preparar el Intermedio 52-1.

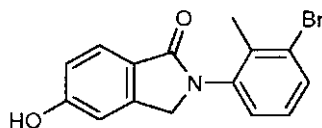
Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
52-2	Intermedio 15-1	3-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona	352,3 (M+H) ⁺

Intermedio 53-1Preparación de 4-fluoro-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida

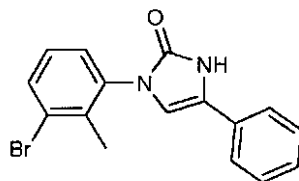
Una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Intermedio 50-1, 1,10 g, 4,72 mmol) en EtOAc (25 ml) se trató con TEA (0,789 ml, 5,66 mmol), después con cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,577 ml, 4,81 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 22 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua, después con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 4-fluoro-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida en forma de una espuma vítrea (1,705 g, pureza de aprox. 90 %, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2 H) 7,66 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 1,36 (s, 12 H). Espectro de masas m/z 356,1 (M+H)⁺.

Intermedio 54-1Preparación de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butil-isopropilo

Una solución de 5-bromotiazol-2-il(isopropil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 43-1, 7,5 g, 23,3 mmol) en THF (50 ml) se trató gota a gota con n-butilitio (1,6 M en hexano, 21,8 ml, 34,88 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, después se trató gota a gota con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,49 g, 34,9 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, después se calentó a ta y se trató con cloruro de amonio acuoso al 50 % (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se suspendió en hexano (30 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano (20 ml) y se secó para dar (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butil-isopropilo en forma de un sólido de color amarillo (4,17 g, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,95 (s, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 1,60 (s, 9 H) 1,44 (d, 6,7 Hz, 6 H) 1,34 (s, 12 H).

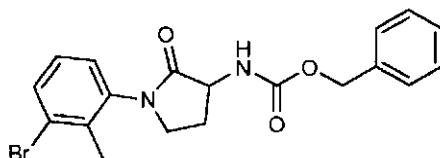
Intermedio 55-1Preparación de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-hidroxiisindolin-1-ona

Una mezcla de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-metoxiisindolin-1-ona (Intermedio 1-4, 100 mg, 0,30 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en DCM (900 µl, 0,90 mmol) se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc-hexano) para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-hidroxiisindolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino (62 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,27 (1 H, s a), 7,64 (1 H, dd, J = 7,9, 0,9 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,25 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 6,93 (1 H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 4,77 (2 H, s), 2,20 (3 H, s). Espectro de masas m/z 318, 320 (M+H)⁺.

Intermedio 56-1Preparación de 1-(3-bromo-2-metilfenil)-4-fenil-1H-imidazol-2(3H)-ona

Etapa 1 Una mezcla de 3-bromo-2-metilnilina (0,620 ml, 5,03 mmol) y bicarbonato sódico (565 mg, 6,73 mmol) en acetonitrilo (4,5 ml) se trató con 2-bromo-1-feniletanona (500 mg, 2,51 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 24 h, la suspensión se filtró y el precipitado se suspendió y se sometió a ultrasonidos en agua, se recogió de nuevo por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-(3-bromo-2-metilfenilamino)-1-feniletanona en forma de un sólido de color blanquecino (508 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 - 8,06 (2 H, m), 7,61 - 7,68 (1 H, m), 7,53 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 6,94 - 7,01 (2 H, m), 6,51 - 6,58 (1 H, m), 5,06 (1 H, t, J = 4,1 Hz), 4,62 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 2,40 (3 H, s). Espectro de masas m/z 304, 306 (M+H)⁺.

Etapa 2 Siguiendo el procedimiento de Congiu y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 989), se convirtió 2-(3-bromo-2-metilfenilamino)-1-feniletanona (250 mg, 0,822 mmol), siguiendo purificación por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 25:75 de EtOAc-hexano a EtOAc) en 1-(3-bromo-2-metilfenil)-4-fenil-1H-imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco (59 mg, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,00 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,59 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,34 - 7,43 (3 H, m), 7,21 - 7,32 (3 H, m), 2,27 (3 H, s). Espectro de masas m/z 329, 331 (M+H)⁺.

Intermedio 57-1Preparación de 1-(3-bromo-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo racémico

Etapa 1 Una solución de 3-bromo-2-metilnilina (0,662 ml, 5,37 mmol) y ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico racémico (1,523 g, 5,37 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se trató con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,878 g, 6,45 mmol), diisopropiletilamina (1,877 ml, 10,75 mmol) y EDC (1,236 g, 6,45 mmol) y se agitó a ta. Después de 20,5 h, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl acuoso 1 M y NaHCO₃ (ac.) y se filtró para retirar un sólido floculante de color blanco. El filtrado se secó y se concentró, y el residuo se recrystalizó en etanol para dar 1-(3-bromo-2-metilfenilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo racémico en forma de un sólido de color castaño (1,33 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,08 (1 H, s a), 7,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (5 H, s), 7,04 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 5,58 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,14 (2 H, s), 4,53 (1 H, c, J = 7,0 Hz), 2,55 - 2,72 (2 H, m), 2,28 (3 H, s a), 2,17 - 2,27 (1 H, m), 2,12 (3 H, s), 2,01 - 2,10 (1 H, m). Espectro de masas m/z 451, 453 (M+H)⁺.

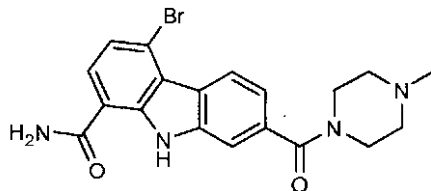
Etapa 2 Una mezcla de 1-(3-bromo-2-metilfenilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo racémico (1,31 g, 2,90 mmol) y DCM (4 ml) se diluyó con yodometano (7,5 ml, 120 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 24,5 h, la mezcla (una solución con un sólido rojizo insoluble) se concentró al vacío. El residuo se trató tres veces con DCM y se concentró al vacío para proporcionar yoduro de (3-(benciloxycarbonilamino)-4-(3-bromo-2-metilfenilamino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio recémico en forma de una espuma vítrea de color naranja-amarillo (1,75 g, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,16 (1 H, s a), 7,28 - 7,46 (7 H, m), 6,99 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 6,71 (1 H, d, J = 6,8 Hz), 5,11 (2 H, s), 4,84 (1 H, s a), 3,75 (1 H, s a), 3,54 (1 H, s a), 3,14 (3 H, s a), 2,96 (3 H, s), 2,75 (1 H, s a), 2,33 - 2,41 (1 H, m), 2,30 (3 H, s a). Espectro de masas m/z 465, 467 (M)⁺.

Etapa 3 Una solución de yoduro de (3-(benciloxycarbonilamino)-4-(3-bromo-2-metilfenilamino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio racémico (1,96 g, 3,30 mmol) en DMSO anhidro (33 ml) se agitó a ta y se trató con carbonato de cesio (2,69 g, 8,26 mmol) en 3 porciones durante 25 min. Después de 4,5 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó tres veces con agua y dos veces con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 1-(3-bromo-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo racémico en forma de un sólido de color castaño (1,248 g, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 - 7,58 (1 H, m), 7,30 - 7,40 (5 H, m), 7,10 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 5,47 (1 H, s a), 5,15 (2 H, s), 4,39 (1 H, ddd, J = 10,6, 8,3, 5,2 Hz), 3,72 (1 H, td, J = 9,9, 6,4 Hz), 3,60 (1 H, t, J = 9,4 Hz),

2,27 (3 H, s), 2,11 - 2,26 (2 H, m). Espectro de masas m/z 425, 427 (M+Na)⁺.

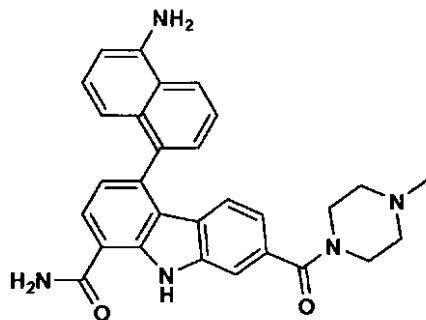
Ejemplo 1-1

Preparación de 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



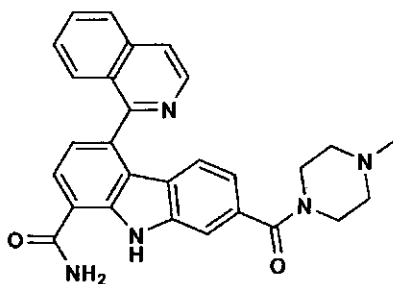
- 5 Una suspensión de ácido 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxílico (Intermedio 49-1, 1,84 g, 4,97 mmol), EDC (1,334 g, 6,96 mmol) y HOBT (1,066 g, 6,96 mmol) en THF-DCM-DMF (4:1:1) (124 ml) se trató con 1-metilpiperazina (1,656 ml, 14,91 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 días. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar un aceite. Este se purificó por cromatografía en columna (DCM-amoniaco metanólico 2 M, de 100:0 a 95:5 a 92,5:7,5). El sólido
- 10 resultante se suspendió en EtOAc, se recogió por filtración y se secó para proporcionar 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (1,57 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1 H) 8,57 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 8,20 (s a, 1 H) 7,84 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,56 (s a, 1 H) 7,42 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 3,30 - 3,70 (m, 4 H) 2,19 - 2,39 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 415, 417 (M+H)⁺.
- 15 Los siguientes Ejemplos e Intermedios también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 1-1, o procedimientos estrechamente relacionados.

Ejemplo /Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
1-2	Intermedio 49-2	4-bromo-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	415, 417 (M+H) ⁺
1-3	Intermedio 49-3	5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	419, 421 (M+H) ⁺
Intermedio 1-4(a)	Intermedio 49-1	4-bromo-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	402, 404 (M+H) ⁺
Intermedio 1-5(a)	Intermedio 49-3	5-bromo-N ² -(3-(dimetilamino)propil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	421, 423 (M+H) ⁺
Intermedio 1-6(a)	Intermedio 49-3	5-bromo-N ² -(4-(dimetilamino)butil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	435, 437 (M+H) ⁺
Intermedio 1-7(a)	Intermedio 49-3	5-bromo-N ² -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	420, 422 (M+H) ⁺
Intermedio 1-8(a)	Intermedio 49-3	5-bromo-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	433, 435 (M+H) ⁺
Intermedio 1-9(a)	Intermedio 49-3	5-bromo-N ² -metil-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	447, 449 (M+H) ⁺
Intermedio 1-10(a)	Intermedio 49-1	4-bromo-N ⁷ ,N ⁷ -dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	360, 362 (M+H) ⁺

Ejemplo 2-1Preparación de 4-(5-aminonaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Etapas 1 Una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (27,6 mg, 0,031 mmol) y triclorohexilfosfina (1,0 M en tolueno, 0,144 ml, 0,144 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se purgó con argón durante 10 min. Se añadieron 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 500 mg, 1,204 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (336 mg, 1,324 mmol) y acetato potásico (177 mg, 1,806 mmol), se continuó burbujeando durante 5 min más, y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente con agitación a 85-90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y EtOAc, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se recogió en acetonitrilo, se filtró y el filtrado se concentró para dar 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de una espuma vítrea de color amarillo-castaño (602 mg) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,90 - 7,94 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 3,36 - 3,72 (m, 4 H) 2,34 (s a, 4 H) 2,21 (s, 3 H) 1,43 (s, 12 H); se observaron impurezas alifáticas. Espectro de masas m/z 463,34 (M+H)⁺.

Etapas 2 Una mezcla de 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (el producto en bruto preparado de acuerdo con Etapa 1, 40 mg, 0,065 mmol), 5-bromonaftalen-1-amina (21,61 mg, 0,097 mmol) y carbonato potásico (13,45 mg, 0,097 mmol) en tolueno (1,5 ml) y etanol (0,75 ml) se trató con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)-DCM (5,3 mg, 0,007 mmol) y se purgó con argón durante aprox. 5 min. La mezcla se calentó a 90 °C durante 19 h, después se enfrió a ta y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa, después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.), la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(5-aminonaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (13,1 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1 H) 8,22 - 8,27 (m, 2 H) 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,55 (s a, 1 H) 7,52 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 6,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J = 8,2, 7,6 Hz, 1 H) 6,64 - 6,70 (m, 2 H) 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 6,38 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 5,85 (s, 2 H) 3,48 - 3,59 (m, 4 H) 2,17 - 2,37 (m, 4 H) 2,14 (s, 3 H). Espec. de masas m/z 478,10 (M+H)⁺.

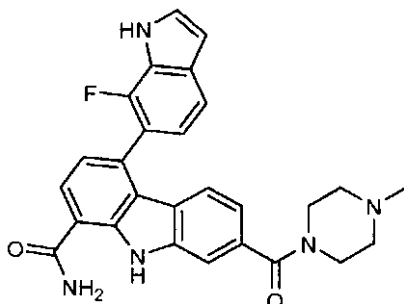
Ejemplo 2-2Preparación de 4-(isoquinolin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Usando el procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 2-1, se convirtieron 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (el producto en bruto preparado de acuerdo con Etapa 1 del Ejemplo 2-1, 40 mg, 0,065 mmol) y 1-cloroisoquinolina (15,92 mg, 0,097 mmol) en 4-(isoquinolin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (6 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1 H) 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1 H) 8,32 (s a, 1 H) 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 2 H) 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1 H) 7,80 (ddd, J = 8,2, 6,5, 1,5 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,63 (s a, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H) 6,24 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 3,46 - 3,62 (m, 4 H) 2,18 - 2,34 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H). Espectro

de masas m/z 464,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-3

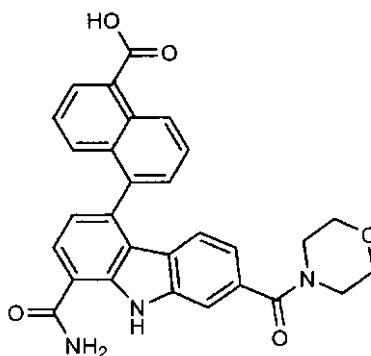
Preparación de 4-(7-fluoro-1H-indol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



- 5 Una mezcla de 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 2-1, 75 mg, 0,065 mmol), 6-bromo-7-fluoro-1H-indol (preparado de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos 2007/112005, 18,7 mg, 0,087 mmol) y carbonato sódico acuoso 2 M (0,081 ml, 0,162 mmol) en tolueno (0,8 ml) y etanol (0,2 ml) se purgó con argón, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (7,5 mg, 0,007 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la
- 10 mezcla se enfrió a ta. El residuo se purificó por HPLC preparativa. La sal de TFA resultante se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc, y los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(7-fluoro-1H-indol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (9 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 8,1, 6,4 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H) 6,63 (t, J = 3,3 Hz, 1 H) 3,77 (s a, 2 H) 3,49 (s a, 2 H) 2,51 (s a, 2 H) 2,39 (s a, 2 H) 2,30 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 470,1 (M+H)⁺.
- 15

Ejemplo 2-4

Preparación de ácido 5-(1-carbamoil-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-1-naftoico



- 20 Usando los procedimientos del Ejemplo 2-1, 4-bromo-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 1-4(a)) y ácido 4-bromo-1-naftoico (preparado de acuerdo con el procedimiento de Hausmann, Chem. Ber., 1876, 9, 1519) se convirtieron en ácido 5-(1-carbamoil-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-1-naftoico con un rendimiento total del 42 %. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 13,32 (s a, 1 H) 11,80 (s, 1 H) 9,03 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 8,29 (s a, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 7,82 (dd, J = 8,7, 7,1 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 6,4 Hz, 1 H) 7,61 (s a, 1 H) 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 6,72 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 3,53 (s a, 8 H). Espectro de masas m/z 494,3 (M+H)⁺.
- 25

Los Ejemplos en la siguiente tabla también se prepararon usando los procedimientos usados para preparar el Ejemplos 2-1 a 2-4, o procedimientos estrechamente relacionados.

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
2-5	Ejemplo 1-1 [a]	ácido 3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-fluorobenzoico (preparado en forma de la sal TFA)	475,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

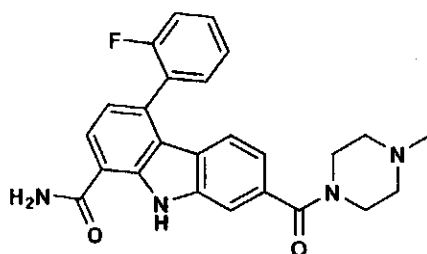
Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
2-6	Ejemplo 1-1 [a]	ácido 2-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorofenil)acético (preparado en forma de la sal TFA)	489,3 (M+H) ⁺
2-7	Ejemplo 1-1 [a]	4-(5-amino-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	446,3 (M+H) ⁺
2-8	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	499,3 (M+H) ⁺
2-9	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-fluoro-5-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	445,3 (M+H) ⁺
2-10	Ejemplo 1-1 [a]	4-(5-ciano-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	456,3 (M+H) ⁺
2-11	Ejemplo 1-1 [a]	4-(5-acetil-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	473,3 (M+H) ⁺
2-12	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2,5-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	449,2 (M+H) ⁺
2-13	Ejemplo 1-1 [a]	4-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	465,467 (M+H) ⁺
2-14	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2,6-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	449,2 (M+H) ⁺
2-15	Ejemplo 1-1 [a]	4-(5-acetamidoisoquinolin-8-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,4 (M+H) ⁺
2-16	Intermedio 1-4(a) [a]	ácido 3-(1-carbamoil-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorobenzoico	462,2 (M+H) ⁺
2-17	Intermedio 1-4(a) [a]	ácido 2-(3-(1-carbamoil-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorofenil)acético	476,2 (M+H) ⁺
2-18	Ejemplo 1-2 [a]	4-(2-fluorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	431,2 (M+H) ⁺
2-19	Ejemplo 1-1 [a]	4-(1H-indazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	453,1 (M+H) ⁺
2-20	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-amino-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	446,1 (M+H) ⁺
2-21	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-acetamido-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	488,1 (M+H) ⁺
2-22	Ejemplo 1-1 [a]	4-(isoquinolin-8-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	464,3 (M+H) ⁺
2-23	Ejemplo 1-1 [a]	ácido 3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorobenzoico (preparado en forma de la sal TFA)	475,3 (M+H) ⁺
2-24	Ejemplo 1-1, Intermedio 12-2	4-(2-(etilcarbamoil)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	523,2 (M+H) ⁺
2-25	Ejemplo 1-1, Intermedio 12-3	4-(2-(4-fluorofenilcarbamoil)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	589,2 (M+H) ⁺
2-26	Ejemplo 1-1, Intermedio 30-1	4-(2-metil-3-(2-oxo-3-m-tolilimidazolidin-1-il)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	601,5 (M+H) ⁺

(Continuación)

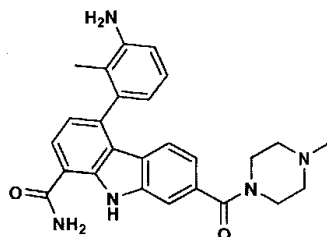
Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
2-27	Ejemplo 1-1, Intermedio 6-1	4-(3-fluoro-2-(1-oxoisindolin-2-il)piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,3 (M+H) ⁺
2-28	Ejemplo 1-1 [b]	ácido 5-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-1-naftoico (preparado en forma de la sal TFA)	507,3 (M+H) ⁺
2-29	Ejemplo 1-1 [a]	ácido 4-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-3-fluorobenzoico (preparado en forma de la sal TFA)	475,3 (M+H) ⁺
2-30	Ejemplo 1-1, Intermedio 33-1	4-(2-metil-3-(4-metilpiridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	533,3 (M+H) ⁺
2-31	Ejemplo 1-1, Intermedio 33-2	4-(2-metil-3-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	533,3 (M+H) ⁺
2-32	Ejemplo 1-1, Intermedio 33-3	4-(2-metil-3-(piridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	519,3 (M+H) ⁺
2-33	Ejemplo 1-1, Intermedio 33-4	4-(2-metil-3-(3-metilpiridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	519,3 (M+H) ⁺
2-34	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-4	4-(3-(4-(dimetilamino)benzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	589,4 (M+H) ⁺
2-35	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-5	4-(5-acetamido-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	488,3 (M+H) ⁺
2-36	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-6	4-(3-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,3 (M+H) ⁺
2-37	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-3	4-(5-(acetamidometil)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	502,3 (M+H) ⁺
2-38	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-7	4-(2-fluoro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	568,2 (M+H) ⁺
2-39	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-8	4-(3-(4-(dimetilamino)benzamido)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	593,3 (M+H) ⁺
2-40	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-1	4-(2-fluoro-3-(4-fluoro-N-metilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	582,3 (M+H) ⁺
2-41	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-9	4-(3-(4-fluoro-N-metilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	564,1 (M+H) ⁺
2-42	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-10	4-(4-fluoro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	568,1 (M+H) ⁺
2-43	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-2	4-(4-(4-fluorobenzamido)piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	551,3 (M+H) ⁺
2-44	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-11	4-(2-fluoro-5-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	568,1 (M+H) ⁺
2-45	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-12	4-(2-fluoro-5-((4-fluorobenzamido)metil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	582,1 (M+H) ⁺
2-46	Ejemplo 1-1, Intermedio 35-13	4-(3-acetamido-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	488,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

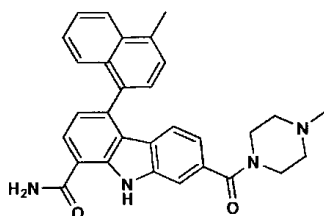
Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
2-47	Ejemplo 1-1, Intermedio 36-1	4-(2-fluoro-5-(4-fluorofenilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	568,2 (M+H) ⁺
2-48	Ejemplo 1-1, Intermedio 36-3	4-(2-fluoro-3-(4-fluorofenilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	568,2 (M+H) ⁺
2-49	Ejemplo 1-1, Intermedio 36-4	4-(5-carbamoil-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	474,2 (M+H) ⁺
2-50	Ejemplo 1-1, Intermedio 36-5	4-(3-carbamoil-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, (preparado en forma de la sal TFA)	474,2 (M+H) ⁺
2-51	Ejemplo 1-1, Intermedio 36-6	4-(2-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	488,2 (M+H) ⁺
2-52	Ejemplo 1-1, Intermedio 36-7	4-(5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	502,2 (M+H) ⁺
2-53	Ejemplo 1-1, Intermedio 36-2	4-(3-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	502,2 (M+H) ⁺
2-54	Ejemplo 1-1, Intermedio 37-1	4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	524,1 (M+H) ⁺
2-55	Ejemplo 1-1, Intermedio 38-1	4-(2-fluoro-5-(3-(4-metiltiazol-2-il)ureido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	586,1 (M+H) ⁺
2-56	Ejemplo 1-1, Intermedio 38-2	4-(2-fluoro-5-((3-(4-metiltiazol-2-il)ureido)metil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	600,1 (M+H) ⁺
^[a] Haluro de arilo disponible en el mercado.			
^[b] Ácido 4-bromo-1-naftoico (preparado de acuerdo con el procedimiento de Hausmann, Chem. Ber., 1876, 9, 1519).			

Ejemplo 3-1Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

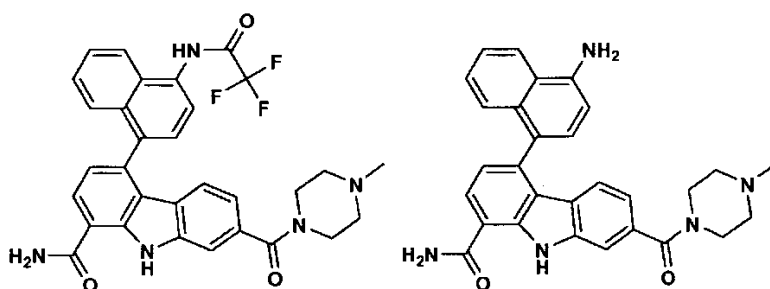
Una suspensión de 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 25 mg, 0,06 mmol), ácido 2-fluorofenil-borónico (0,17 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico (21 mg, 0,15 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (5 mg, 0,006 mmol) en tolueno-etanol (2:1, 2,4 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, después se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 8,06 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 7,55 (td, J = 7,58, 1,76 Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,13 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,07 - 7,11 (m, 1 H) 7,02 - 7,07 (m, 1 H) 3,81 (s a, 4 H) 3,10 - 3,30 (m, 4 H) 2,79 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 431,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-2Preparación de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una suspensión de 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 300 mg, 0,722 mmol), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (33,4 mg, 0,029 mmol), carbonato sódico acuoso 2 M (0,9 ml, 1,806 mmol) y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Intermedio 50-1, 253 mg, 1,084 mmol) en tolueno-etanol (4:1, 15 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y después se calentó a reflujo durante 7,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con DCM-amoniaco metanólico 2 M, gradiente de 100:0 a 95:5) para proporcionar 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (207 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1 H) 8,16 (s a, 1 H) 7,97 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,48 (s a, 1 H) 7,08 (t, J = 7,80 Hz, 1 H) 6,81 - 6,97 (m, 4 H) 6,49 - 6,65 (m, 1 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 2,92 - 3,10 (m, 4 H) 2,76 (s, 3 H) 1,70 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 442,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-3Preparación de 4-(4-metilnaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

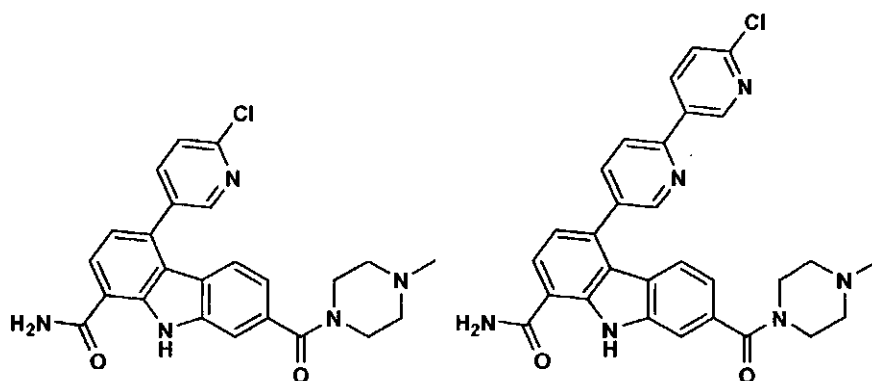
Usando el procedimiento del Ejemplo 3-1, se convirtieron 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 25 mg, 0,06 mmol) y ácido 4-metilnaftalenoborónico (23 mg, 0,12 mmol) en 4-(4-metilnaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, aislada en forma de la sal TFA siguiendo purificación de HPLC. Este material se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.), y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(4-metilnaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (23 mg, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 3 H) 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H) 6,37 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 3,32 - 3,67 (m, 4 H) 2,80 (s, 3 H) 2,16 - 2,35 (m, 4 H) 2,14 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 477,3(M+H)⁺.

Ejemplos 3-4 y 3-5Preparación de 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)naftalen-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida y 4-(4-aminonaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Usando el procedimiento el Ejemplo 3-3, se convirtieron 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 25 mg, 0,06 mmol) y ácido 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)naftalen-1-ilborónico (34 mg, 0,12 mmol) en 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)naftalen-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (9,7 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1 H) 11,63 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 0,7 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 3 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 6,63 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H) 6,33 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 3,44 - 3,56 (m, 4 H) 2,14 - 2,31 (m, 4 H) 2,11 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 574,3 (M+H)⁺. También se obtuvo 4-(4-aminonaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (14 mg, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,48 (s a, 1 H) 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 3 H) 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 6,49 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 5,93 (s, 2 H) 3,34 - 3,60 (m, 4 H) 2,13 - 2,31 (m, 4 H) 2,10 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 478,3 (M+H)⁺.

Ejemplos 3-6 y 3-7

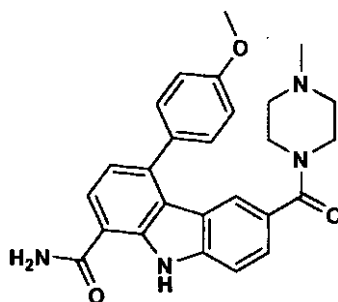
Preparación de 4-(6-cloropiridin-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida y 4-(6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



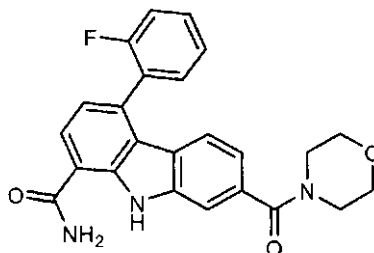
Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 25 mg, 0,060 mmol) y ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico (19 mg, 0,120 mmol) se convirtió en 4-(6-cloropiridin-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color amarillo claro (11 mg, 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1 H) 9,85 (s a, 1 H) 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,29 (s a, 1 H) 8,13 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,62 (s a, 1 H) 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H) 3,03 - 3,27 (m, 8 H) 2,82 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 448,1 (M+H)⁺. También se aisló 4-(6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color amarillo (6 mg, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1 H) 9,99 (s a, 1 H) 9,26 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 8,66 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 8,22 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,62 (s a, 1 H) 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H) 3,02 - 3,53 (m, 8 H) 2,82 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 525,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-8

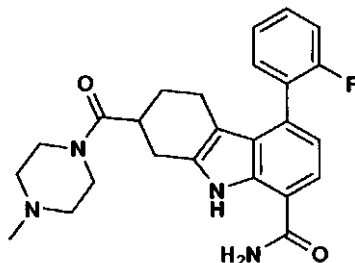
Preparación de 4-(4-metoxifenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



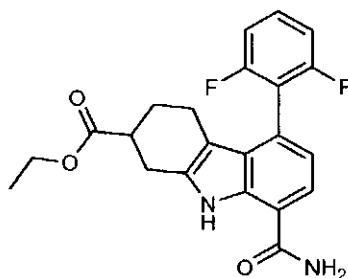
Usando el procedimiento el Ejemplo 3-1, se convirtieron 4-bromo-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-2, 25 mg, 0,06 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (14 mg, 0,09 mmol) en 4-(4-metoxifenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, (8 mg, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1 H) 8,22 (s a, 1 H) 8,03 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 4 H) 7,51 (dd, J = 8,57, 1,54 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 4,11 - 4,38 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,10 - 3,28 (m, 4 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 2,81 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 443,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-9Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Usando el procedimiento el Ejemplo 3-1, se convirtieron 4-bromo-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 1-4(a), 25 mg, 0,06 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (17,4 mg, 0,124 mmol) en 4-(2-fluorofenil)-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (15,9 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,53 - 7,66 (m, 3 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1 H) 3,59 (s a, 8 H). Espectro de masas m/z 418,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-10Preparación de 5-(2-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3-1, 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Ejemplo 1-3, 30 mg, 0,072 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (20 mg, 0,143 mmol) se convirtieron en 5-(2-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (d, 1 H) 8,04 (s a, 1 H) 7,62 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,17 - 7,41 (m, 4 H) 6,76 - 6,89 (m, 1 H) 4,37 - 4,57 (m, 1 H) 4,09 - 4,29 (m, 2 H) 3,46 - 3,62 (m, 2 H) 2,83 - 3,15 (m, 6 H) 2,80 (s, 3 H) 2,10 - 2,42 (m, 1 H) 1,86 - 2,07 (m, 1 H) 1,68 - 1,84 (m, 1 H) 1,27 - 1,60 (m, 1 H). Espectro de masas m/z 435,3 (M+H)⁺.

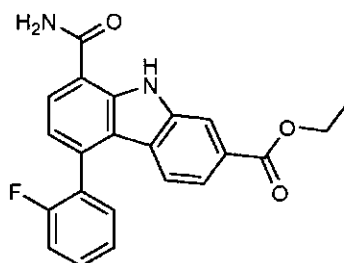
Ejemplo 3-11Preparación de 8-carbamoil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 47-1, 20 mg, 0,055 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (17,3 mg, 0,110 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,5 mg, 11,0 mmol), carbonato potásico (15,1 mg, 0,110 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (5,0 mg, 0,005 mmol) en THF (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min, después se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar

8-carbamoyl-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (10 mg, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,10 (1 H, s a), 7,31 - 7,44 (2 H, m), 6,95 - 7,06 (3 H, m), 4,10 - 4,22 (2 H, m), 2,96 - 3,12 (2 H, m), 2,80 (1 H, dddd, $J = 17,52, 5,99, 3,08, 2,86$ Hz), 2,27 - 2,41 (1 H, m), 2,15 - 2,27 (1 H, m), 2,04-2,14 (1 H, m), 1,69 - 1,85 (1 H, m), 1,26 (3 H, t, $J = 7,25$ Hz). Espectro de masas m/z 399,1 ($M+H$) $^+$.

5 Ejemplo 3-12

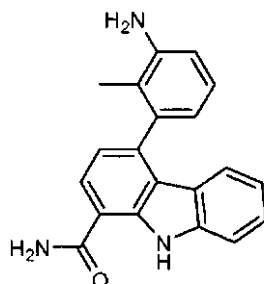
Preparación de 8-carbamoyl-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3-1, se convirtieron 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 48-1, 1,00 g, 2,35 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (395 mg, 2,82 mmol) en 8-carbamoyl-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (72 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,91 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 8,26 (1 H, s a), 8,09 (1 H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,52 - 7,68 (4 H, m), 7,39 - 7,49 (2 H, m), 7,15 (2 H, $J = 7,9$ Hz), 4,32 (2 H, c, $J = 7,0$ Hz), 1,33 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz). Espectro de masas m/z 377,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 3-13

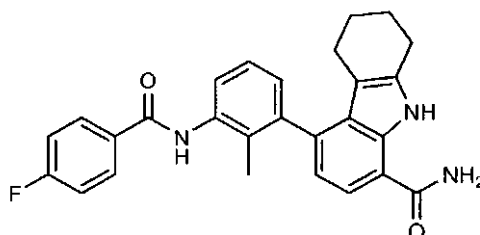
15 Preparación de 4-(3-amino-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



20 Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, 4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 48-3, 100 mg, 0,35 mmol) se convirtió en 4-(3-amino-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (109 mg, 64 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (1 H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,57 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,33 (1 H, ddd, $J = 8,2, 7,1, 1,2$ Hz), 7,16 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,98 - 7,02 (2 H, m), 6,95 (1 H, dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz), 6,87 - 6,93 (1 H, m), 6,72 (1 H, dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz), 1,85 (3 H, s). Espectro de masas m/z 316,2 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 3-14

Preparación de 5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida



25 Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 5-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida (Intermedio 47-3, 30 mg, 0,102 mmol) y 4-fluoro-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Intermedio 53-1, 36,3 mg, 0,102 mmol) en 5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-

metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (5,7 mg, 12 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 - 8,15 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,32 - 7,43 (3 H, m), 7,27 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 6,73 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 4,06 (2 H, s), 2,74 (2 H, s a), 1,89 (3 H, s), 1,65 - 1,75 (2 H, m), 1,48 - 1,60 (2 H, m). Espectro de masas m/z 442,3 (M+H)⁺.

- 5 Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 3-1 a 3-14 y procedimientos similares.

Ejemplo / Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-15	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2,3-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	449,2 (M+H) ⁺
3-16	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2,3-diclorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	481,1 (M+H) ⁺
3-17	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2,4-diclorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	481,1 (M+H) ⁺
3-18	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-etoxinaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	507,4 (M+H) ⁺
3-19	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(quinolin-8-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	464,3 (M+H) ⁺
3-20	Ejemplo 1-1 [a]	4-(isoquinolin-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	464,3 (M+H) ⁺
3-21	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(quinolin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	464,3 (M+H) ⁺
3-22	Ejemplo 1-1 [a]	4-(isoquinolin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	464,3 (M+H) ⁺
3-23	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(quinolin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	464,3 (M+H) ⁺
3-24	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-aminofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	428,2 (M+H) ⁺
3-25	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(piridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA	414,2 (M+H) ⁺
3-26	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	429,2 (M+H) ⁺
3-27	Ejemplo 1-2 [a]	4-(3-metoxifenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	443,3 (M+H) ⁺
3-28	Ejemplo 1-2 [a]	4-(4-acetamidofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	470,3 (M+H) ⁺
3-29	Ejemplo 1-2 [a]	4-(3-acetamidofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	470,3 (M+H) ⁺
3-30	Ejemplo 1-2 [a]	6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(naftalen-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	463,3 (M+H) ⁺
3-31	Ejemplo 1-1 [a]	4-(1H-indol-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	452,2 (M+H) ⁺
3-32	Ejemplo 1-1 [a]	4-(1H-indol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	452,2 (M+H) ⁺
3-33	Ejemplo 1-1 [a]	4-(3-fluoropiridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	432,1 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo / Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-34	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(3-metilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	428,1 (M+H) ⁺
3-35	Ejemplo 1-1 [a]	4-(3-clorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	447,2 (M+H) ⁺
3-36	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-clorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparado en forma de la sal TFA)	447,2 (M+H) ⁺
3-37	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-45	4-(3-amino-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	446,1 (M+H) ⁺
3-38	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-fluoro-5-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	461,2 (M+H) ⁺
3-39	Ejemplo 1-1 [a]	4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	475,1 (M+H) ⁺
3-40	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	461,1 (M+H) ⁺
3-41	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)-7-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	578,2 (M+H) ⁺
3-42	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-etilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	441,2 (M+H) ⁺
3-43	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	481,2 (M+H) ⁺
3-44	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2,6-dimetilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	441,2 (M+H) ⁺
3-45	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-fenil-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	413,1 (M+H) ⁺
3-46	Ejemplo 1-1 [a]	4-(5-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	442,2 (M+H) ⁺
3-47	Ejemplo 1-1 [a]	4-(1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	452,2 (M+H) ⁺
3-48	Ejemplo 1-1 [a]	4-(bifenil-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,4 (M+H) ⁺
3-49	Ejemplo 1-1 [a]	4-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	503,4 (M+H) ⁺
3-50	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-2	4-(3-ciano-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	452,3 (M+H) ⁺
3-51	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-3	4-(4-amino-2,6-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	464,3 (M+H) ⁺
3-52	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	443,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo / Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-53	Ejemplo 1-1 [a]	4-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	443,3 (M+H) ⁺
3-54	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2,4-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparado en forma de la sal TFA)	449,3 (M+H) ⁺
3-55	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-fenoxifenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	505,3 (M+H) ⁺
3-56	Ejemplo 1-1 [a]	4-(3,4-diclorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	481,2 (M+H) ⁺
3-57	Ejemplo 1-1 [a]	ácido 4-(1-carbamoyl-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il) benzoico (preparado en forma de la sal TFA)	457,3 (M+H) ⁺
3-58	Ejemplo 1-1 [a]	ácido 3-(1-carbamoyl-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il) benzoico (preparado en forma de la sal TFA)	457,3 (M+H) ⁺
3-59	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-acetamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	470,3 (M+H) ⁺
3-60	Ejemplo 1-1 [a]	4-(3-acetamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	470,4 (M+H) ⁺
3-61	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	470,3 (M+H) ⁺
3-62	Ejemplo 1-1 [a]	4-(3-(metilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	470,4 (M+H) ⁺
3-63	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(naftalen-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	463,3 (M+H) ⁺
3-64	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(naftalen-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	463,3 (M+H) ⁺
3-65	Ejemplo 1-1 [a]	4-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	469,4 (M+H) ⁺
3-66	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(3-(metilsulfonamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	506,3 (M+H) ⁺
3-67	Ejemplo 1-1 [a]	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-o-tolil-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	427,4 (M+H) ⁺
3-68	Ejemplo 1-1 [a]	4-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	461,2 (M+H) ⁺
3-69	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-clorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	447,2 (M+H) ⁺
3-70	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	443,2 (M+H) ⁺
3-71	Ejemplo 1-3 [a]	5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	453,2 (M+H) ⁺
3-72	Ejemplo 1-3 [a]	5-(2,3 -difluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	453,2 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo / Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-73	Ejemplo 1-3 [a]	5-(4-acetamidofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	474,3 (M+H) ⁺
3-74	Ejemplo 1-3 [a]	2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-5-(naftalen-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	467,3 (M+H) ⁺
3-75	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-31	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	549,2 (M+H) ⁺
3-76	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-4	4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	558,2 (M+H) ⁺
3-77	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-32	4-(3-(isindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	544,3 (M+H) ⁺
3-78	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	576,3 (M+H) ⁺
3-79	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-15	4-(3-(5- <i>terc</i> -butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	614,4 (M+H) ⁺
3-80	Intermedio 48-3, Intermedio 50-4	4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	432,2 (M+H) ⁺
3-81	Ejemplo 1-1, Intermedio 52-1	4-(8-metil-2-fenilcroman-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	559,2 (M+H) ⁺
3-82	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-33	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	560,4 (M+H) ⁺
3-83	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-37	4-(6-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	546,3 (M+H) ⁺
3-84	Intermedio 48-1, Intermedio 50-4	8-carbamoil-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	526,1 (M+Na) ⁺
3-85	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-46	4-(2-(4-fluorofenil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	561,2 (M+H) ⁺
3-86	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-39	7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	482,2 (M+H) ⁺
3-87	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-40	4-(2-(4-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	576,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo / Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-88	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-41	4-(1-(4-fluorobencil)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	560,3 (M+H) ⁺
3-89	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-33	4-(5-metil-2-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	574,3 (M+H) ⁺
3-90	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-34	4-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	574,3 (M+H) ⁺
3-91	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-35	4-(4-hidroxi-2-metil-3-(fenilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	562,3 (M+H) ⁺
3-92	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-21	4-(4-metil-5-(1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	559,4 (M+H) ⁺
3-93	Intermedio 1-4(a), Intermedio 50-21	4-(4-metil-5-(1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	546,4 (M+H) ⁺
3-94	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-20	4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	573,4 (M+H) ⁺
3-95	Intermedio 1-4(a), Intermedio 50-20	4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	560,3 (M+H) ⁺
3-96	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-42	4-(5-(4-fluorobenzoil)naftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	585,4 (M+H) ⁺
3-97	Intermedio 48-3, Intermedio 53-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	438,2 (M+H) ⁺
3-98	Ejemplo 1-1, Intermedio 50-36	4-(3-(1H-indazol-3-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	558,5 (M+H) ⁺
3-99	Intermedio 47-3, Intermedio 50-4	5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2,3,4, 9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	436,3 (M+H) ⁺
Intermedio 3-100	Intermedio 48-1, Intermedio 53-1	8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	510,13 (M+H) ⁺
3-101	Intermedio 1-5(a), Intermedio 50-4	N ² -(3-(dimetilamino)propil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	564,2 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo /Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-102	Intermedio 1-6(a), Intermedio 50-4	N ² -(4-(dimetilamino)butil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	578,2 (M+H) ⁺
3-103	Intermedio 1-5(a) [a]	N ² -(3-(dimetilamino)propil)-5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	467,2 (M+H) ⁺
3-104	Intermedio 1-5(a) [a]	N ² -(3-(dimetilamino)propil)-5-(5-etoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	481,2 (M+H) ⁺
3-105	Intermedio 1-5(a) [a]	N ² -(3-(dimetilamino)propil)-5-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	467,2 (M+H) ⁺
3-106	Intermedio 1-7(a), Intermedio 50-4	5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-N ² -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	563,2 (M+H) ⁺
3-107	Intermedio 1-7(a), Intermedio 50-32	5-(3-(isoindolin-2-il)-2-metilfenil)-N ² -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	549,3 (M+H) ⁺
3-108	Intermedio 1-8(a), Intermedio 53-1	5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	582,3 (M+H) ⁺
3-109	Intermedio 1-8(a), [a]	5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	466,2 (M+H) ⁺
3-110	Intermedio 1-8(a), Intermedio 50-4	5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	576,3 (M+H) ⁺
3-111	Intermedio 1-8(a), Intermedio 54-1	5-(8-carbamoil-2-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)tiazol-2-il(isopropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	595,3 (M+H) ⁺
3-112	Intermedio 1-8(a), [a]	5-(furan-3-il)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	421,1 (M+H) ⁺
3-113	Intermedio 1-8(a), [a]	5-(benzofuran-2-il)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	471,2 (M+H) ⁺
3-114	Intermedio 1-7(a), [a]	5-(3-formilfuran-2-il)-N ² -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	436,1 (M+H) ⁺
3-115	Intermedio 1-7(a), [a]	5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N ² -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	422,2 (M+H) ⁺
3-116	Intermedio 1-7(a), [a]	4-(8-carbamoil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	408,2 (M+H-Boc) ⁺
3-117	Intermedio 1-7(a), [a]	5-ciclohexenil-N ² -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	422,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo / Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-118	Ejemplo 1-3, Intermedio 50-19	5-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	580,4 (M+H) ⁺
3-119	Ejemplo 1-3, Intermedio 50-5	5-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	580,4 (M+H) ⁺
3-120	Ejemplo 1-3, Intermedio 50-18	5-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	576,4 (M+H) ⁺
3-121	Ejemplo 1-3, Intermedio 50-8	5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	576,4 (M+H) ⁺
3-122	Ejemplo 1-3, Intermedio 50-4	5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	562,4 (M+H) ⁺
3-123	Ejemplo 1-3, Intermedio 50-43	5-(2-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	528,4 (M+H) ⁺
3-124	Intermedio 1-7(a), Intermedio 50-47	5-(2-(N,N-bis(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-5-il)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	654,4 (M+H) ⁺
3-125	Intermedio 1-9(a), Intermedio 50-4	N ² -metil-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	590,4 (M+H) ⁺
3-126	Intermedio 1-9(a), Intermedio 50-19	5-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N ² -metil-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	608,4 (M+H) ⁺
3-127	Intermedio 1-9(a), Intermedio 50-18	N ² -metil-5-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	604,5 (M+H) ⁺
3-128	Intermedio 1-9(a), Intermedio 50-29	N ² -metil-5-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	602,5 (M+H) ⁺
3-129	Intermedio 1-9(a), Intermedio 50-9	5-(3-(6-ciano-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N ² -metil-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	615,5 (M+H) ⁺
3-130	Intermedio 1-9(a), Intermedio 50-7	N ² -metil-5-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isoindolin-2-il)fenil)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	658,3 (M+H) ⁺
3-131	Ejemplo 1-3, Intermedio 50-20	5-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	577,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo /Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-132	Intermedio 48-1, Intermedio 50-24	8-carbamoil-5-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	517,0 (M+H) ⁺
3-133	Intermedio 48-1, Intermedio 50-48	8-carbamoil-5-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	535,1 (M+H) ⁺
3-134	Intermedio 48-1, Intermedio 50-27	8-carbamoil-5-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	535,3 (M+H) ⁺
3-135	Intermedio 48-1, Intermedio 50-29	8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	531,3 (M+H) ⁺
3-136	Intermedio 1-7(a), Intermedio 50-10	4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N ⁷ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida ^[b]	591,3 (M+H) ⁺
3-137	Ejemplo 1-1 [a]	4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	461,2 (M+H) ⁺
3-138	Intermedio 48-1, Intermedio 50-8	8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	518,1 (M+H) ⁺
3-139	Intermedio 48-1, Intermedio 50-5	8-carbamoil-5-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	544,1 (M+Na) ⁺
3-140	Intermedio 48-1, Intermedio 50-17	8-carbamoil-5-(3-(4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo	544,1 (M+Na) ⁺
3-141	Intermedio 48-3, Intermedio 50-27	4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	463,1 (M+H) ⁺
3-142	Intermedio 48-3, Intermedio 50-24	4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	445,1 (M+H) ⁺
3-143	Intermedio 1-10(a), Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N ⁷ ,N ⁷ -dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	521,0 (M+H) ⁺
3-144	Intermedio 1-10(a), Intermedio 50-24	N ⁷ ,N ⁷ -dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	516,0 (M+H) ⁺

(Continuación)

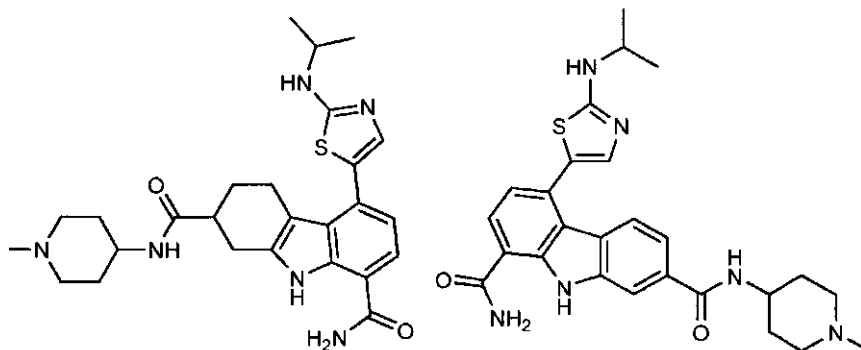
Ejemplo/Intermedios	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
3-145	Intermedio 1-10(a), Intermedio 50-8	N ⁷ ,N ⁷ -dimetil-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	517,1 (M+H) ⁺
3-146	Intermedio 48-3, Intermedio 50-48	4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	463,1 (M+H) ⁺

^[a] ácido borónico o éster boronato disponible en el mercado.

^[b] Obtenido como un subproducto de la reacción de 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isindolina-1,3-diona (Intermedio 50-10) con 5-bromo-N²-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2, 3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (Intermedio 1-7(a)).

Ejemplos 4-1 y 4-2

Preparación de 5-(2-(isopropilamino)tiazol-5-il)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida y 4-(2-(isopropilamino)tiazol-5-il)-N⁷-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida

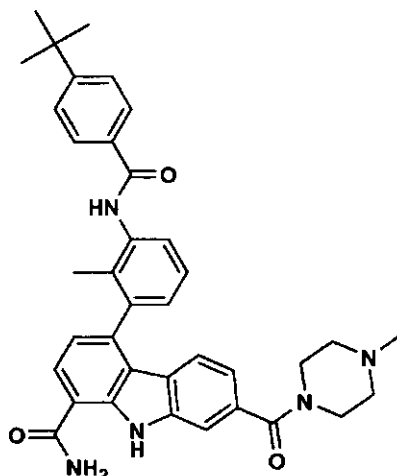


- 5 Una solución de 5-(8-carbamoyl-2-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-5-il)tiazol-2-il(isopropil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 3-111, 35 mg, 0,059 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se repartió entre DCM y bicarbonato sódico acuoso 1 M. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 1 M, se extrajeron dos veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 5-(2-(isopropilamino)tiazol-5-il)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (Ejemplo 4-1, 18 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,51 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 6,89 (1 H, s), 3,81 - 3,89 (1 H, m), 3,64 - 3,73 (1 H, m), 2,79 - 3,07 (4 H, m), 2,59 - 2,75 (3 H, m), 2,27 (3 H, s), 2,09 - 2,18 (2 H, m), 1,97 - 2,06 (1 H, m), 1,84 - 1,92 (2 H, m), 1,70 - 1,83 (1 H, m), 1,48 - 1,61 (2 H, m), 1,27 (6 H, d, J = 6,15 Hz). Espectro de masas m/z 495,2 (M+H)⁺. También se obtuvo
- 10 4-(2-(isopropilamino)tiazol-5-il)-N⁷-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-carbazol-1, 7-dicarboxamida en forma de un sólido de color blanco (Ejemplo 4-2, 5,2 mg, 18 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,04 - 8,10 (2 H, m), 7,88 - 7,93 (1 H, m), 7,52 - 7,58 (1 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,14 - 7,20 (1 H, m), 3,87 - 3,98 (2 H, m), 2,88 - 2,97 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,15 - 2,24 (2 H, m), 1,95 - 2,03 (2 H, m), 1,64 - 1,79 (2 H, m), 1,32 (6 H, d, J = 6,59 Hz). Espectro de masas m/z 491,2 (M+H)⁺.
- 20 El siguiente compuesto también se preparó a partir del Ejemplo 3-124 usando los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 4-1:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
4-3	5-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)-N ² -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	454,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 5-1

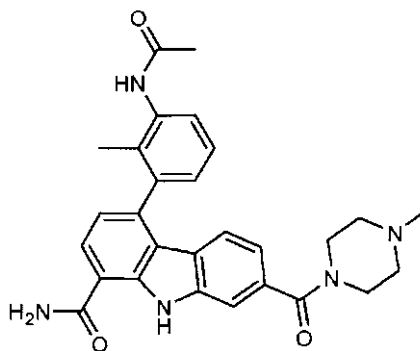
Preparación de 4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 40 mg, 0,045 mmol) y TEA (0,013 ml, 0,091 mmol) en THF (2 ml) se trató con cloruro de 4-*tert*-butilbenzoilo (0,016 ml, 0,091 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar sal TFA de 4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 8,08 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,57 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,47 - 7,61 (m, 4 H) 7,41 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 3 H) 2,93 - 3,50 (m, 8 H) 2,81 (s, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 1,30 (s, 9 H). Espectro de masas m/z 602,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 5-2

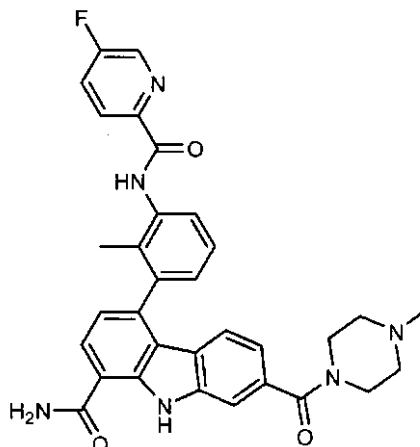
Preparación de 4-(3-(acetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 20 mg, 0,045 mmol) y DIEA (0,024 ml, 0,136 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de acetilo (4 ml, 0,054 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(3-(acetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,69 (1 H, s), 9,44 (1 H, s), 8,18 (1 H, s a), 8,00 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,78 (1 H, s), 7,50 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 6,88 - 6,98 (2 H, m), 6,83 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 2,86 - 3,11 (4 H, m), 2,75 (3 H, s), 2,02 (3 H, s), 1,80 (3 H, s). Espectro de masas m/z 484,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 5-3

Preparación de 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



- 5 Una mezcla de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 100 mg, 0,204 mmol), ácido 5-fluoropicolínico (43,1 mg, 0,306 mmol) y HOAT (41,6 mg, 0,306 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con DIEA (0,053 ml, 0,306 mmol) y EDC (78 mg, 0,408 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa. El residuo acuoso de la concentración de las fracciones de efluente adecuadas se hizo básico con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar
- 10 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo de color gris claro (111,5 mg, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) 8,31 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1 H) 7,96 - 8,03 (m, 2 H) 7,82 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1 H) 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 1 H) 6,95 - 7,00 (m, 1 H) 3,78 (s a, 2 H) 3,49 (s a, 2 H) 2,52 (s a, 2 H) 2,40 (s a, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 565,2 (M+H)⁺.
- 15 Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 5-1 a 5-3 y procedimientos similares. En esta tabla, "material de partida" se refiere a la amina que se ha hecho reaccionar con ácido carboxílico o cloruro de ácido adecuado disponible en el mercado.

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
5-4	Ejemplo 3-2	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	564,3 (M+H) ⁺
5-5	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	547,2 (M+H) ⁺
5-6	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoyl-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida	553,2 (M+H) ⁺
5-7	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(nicotinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	547,2 (M+H) ⁺
5-8	Ejemplo 3-2	4-(3-(isonicotinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	547,2 (M+H) ⁺
5-9	Ejemplo 3-2	4-(3-(1H-imidazol-2-carboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	536,3 (M+H) ⁺
5-10	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(pirimidina-4-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	548,2 (M+H) ⁺
5-11	Ejemplo 3-2	4-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	586,2 (M+H) ⁺
5-12	Ejemplo 3-2	4-(2-fluoro-4-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	568,1 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
5-13	Ejemplo 3-2	4-(3-(5-etilpicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	575,2 (M+H) ⁺
5-14	Ejemplo 3-2	4-(3-(5-butilpicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	603,3 (M+H) ⁺
5-15	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,2 (M+H) ⁺
5-16	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida	595,2 (M+H) ⁺
5-17	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxamida	607,2 (M+H) ⁺
5-18	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiltiazol-2-carboxamida	567,2 (M+H) ⁺
5-19	Ejemplo 3-2	4-(3-(3-hidroxipicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,2 (M+H) ⁺
5-20	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(pirimidina-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	548,2 (M+H) ⁺
5-21	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-carboxamida	603,2 (M+H) ⁺
5-22	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	600,2 (M+H) ⁺
5-23	Ejemplo 3-2	4-(3-(5-cloropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	581,2 (M+H) ⁺
5-24	Ejemplo 3-2	4-(3-(5-bromopicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	625,627 (M+H) ⁺
5-25	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(5-(trifluorometil)picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	615,2 (M+H) ⁺
5-26	Ejemplo 3-2	4-(3-(6-hidroxipicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,2 (M+H) ⁺
5-27	Ejemplo 3-2	4-(3-(5-hidroxipicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,2 (M+H) ⁺
5-28	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(5-metilpicolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	561,3 (M+H) ⁺
5-29	Ejemplo 3-2	4-(3-(5-bromopirimidina-2-carboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	626,628 (M+H) ⁺
5-30	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-2-clorotiazol-5-carboxamida	587,1 (M+H) ⁺
5-31	Ejemplo 3-2	4-(3-(5-cianopicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	572,2 (M+H) ⁺
5-32	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(5-(pirrolidin-1-il)picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	616,3 (M+H) ⁺
5-33	Ejemplo 3-37	4-(2-fluoro-3-(picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	551,2 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
5-34	Ejemplo 3-37	4-(2-fluoro-3-(5-fluoropicolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	569,2 (M+H) ⁺
5-35	Ejemplo 3-37	4-(3-(5-cianopicolinamido)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	576,2 (M+H) ⁺
5-36	Ejemplo 3-37	4-(2-fluoro-3-(5-(pirrolidin-1-il)picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	620,3 (M+H) ⁺
5-37	Ejemplo 3-37	4-(2-fluoro-3-(pirimidina-4-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	552,2 (M+H) ⁺
5-38	Ejemplo 3-37	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-fluorofenil)tiazol-2-carboxamida	557,1 (M+H) ⁺
5-39	Ejemplo 3-37	4-(2-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	554,2 (M+H) ⁺
5-40	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(2-(piridin-2-il)acetamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	561,2 (M+H) ⁺
5-41	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	587,3 (M+H) ⁺
5-42	Ejemplo 3-2	4-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	604,2 (M+H) ⁺
5-43	Ejemplo 3-2	4-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	618,2 (M+H) ⁺
5-44	Ejemplo 3-2	4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	622,2 (M+H) ⁺
5-45	Ejemplo 3-2	4-(3-benzamido-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	546,3 (M+H) ⁺
5-46	Ejemplo 3-13	4-(2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	474,4 (M+H) ⁺
5-47	Ejemplo 3-13	4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	424,3 (M+H) ⁺
5-48	Ejemplo 3-51	4-(2,6-difluoro-4-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	586,4 (M+H) ⁺
5-49	Ejemplo 3-2	4-(3-(ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	509,9 (M+H) ⁺
5-50	Ejemplo 3-2	4-(3-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	551,9 (M+H) ⁺
5-51	Ejemplo 3-2	4-(3-(2-clorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	579,8 (M+H) ⁺
5-52	Ejemplo 3-2	4-(3-(3-clorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	579,8 (M+H) ⁺
5-53	Ejemplo 3-2	4-(3-(3-(dimetilamino)benzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	588,9 (M+H) ⁺
5-54	Ejemplo 3-2	4-(3-(4-cianobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	570,8 (M+H) ⁺

(Continuación)

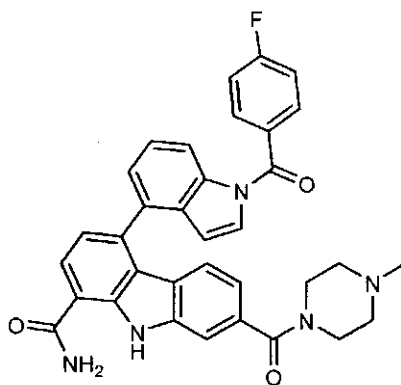
Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
5-55	Ejemplo 3-2	4-(3-(4-clorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	579,8 (M+H) ⁺
5-56	Ejemplo 3-2	4-(3-(4-acetamidobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	602,8 (M+H) ⁺
5-57	Ejemplo 3-2	4-(3-(4-metoxibenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	575,8 (M+H) ⁺
5-58	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(4-metilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	559,8 (M+H) ⁺
5-59	Ejemplo 3-2	4-(3-isobutiramido-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	511,9 (M+H) ⁺
5-60	Ejemplo 3-2	4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	508,8 (M+H) ⁺
5-61	Ejemplo 3-2	4-(3-(3,3-dimetilbutanamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	539,9 (M+H) ⁺
5-62	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(3-metilbutanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	525,8 (M+H) ⁺
5-63	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(4-metilpentanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	539,9 (M+H) ⁺
5-64	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-pivalamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	525,9 (M+H) ⁺
5-65	Ejemplo 3-2	4-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	526,9 (M+H) ⁺
5-66	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(2-fenilacetamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	559,8 (M+H) ⁺
5-67	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-pent-4-inamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	521,9 (M+H) ⁺
5-68	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-pentanamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	525,9 (M+H) ⁺
5-69	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(4-sulfamoilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	624,8 (M+H) ⁺
5-70	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(2-metil-2-fenilpropanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	587,9 (M+H) ⁺
5-71	Ejemplo 3-2	4-(3-(2-(dimetilamino)benzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	588,8 (M+H) ⁺
5-72	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	628,8 (M+H) ⁺
5-73	Ejemplo 3-2	4-(3-(1-cianociclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	534,8 (M+H) ⁺
5-74	Ejemplo 3-2	N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-4-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	552,8 (M+H) ⁺
5-75	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(3-morfolinopropanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	582,9 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
5-76	Ejemplo 3-2	4-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propanamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,8 (M+H) ⁺
5-77	Ejemplo 3-2	4-(3-(2-(1H-tetrazol-5-il)acetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	551,8 (M+H) ⁺
5-78	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	580,8 (M+H) ⁺
5-79	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(2-(pirazin-2-il)acetamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	561,8 (M+H) ⁺
5-80	Ejemplo 3-2	4-(3-bifenil-4-ilcarboxamido-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	622,0 (M+H) ⁺
5-81	Ejemplo 3-2	4-(3-(1-carbamoyl-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenilcarbamoyl)benzoato de metilo (preparado en forma de la sal TFA)	603,9 (M+H) ⁺
5-82	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(3-fenilpropanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	573,9 (M+H) ⁺
5-83	Ejemplo 3-46	4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,2 (M+H) ⁺
5-84	Ejemplo 3-46	4-(5-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	564,2 (M+H) ⁺
5-85	Ejemplo 4-1	5-(2-(N-isopropilacetamido)tiazol-5-il)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	495,2 (M+H) ⁺
5-86	Ejemplo 4-3	5-(2-benzamido-4-metiltiazol-5-il)-N ² -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	558,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 6-1

Preparación de 4-(1-(4-fluorobenzoyl)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

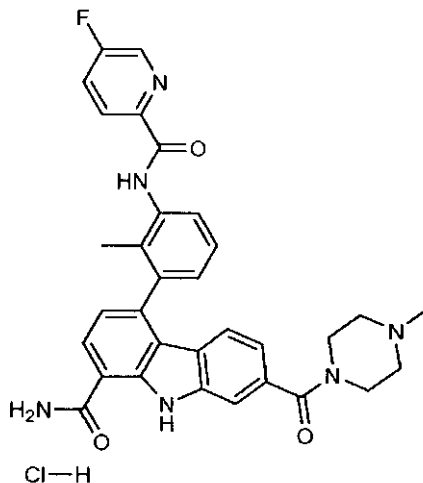


- 5 Una solución de 4-(1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-47, 50 mg, 0,100 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con DMAP (3,7 mg, 0,030 mmol), TEA (0,028 ml, 0,199 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoyl (0,013 ml, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 17 h, después se trató con más cantidad de cloruro de 4-fluorobenzoyl (0,013 ml, 0,110 mmol) y TEA (0,028 ml, 0,199 mmol) y la agitación se continuó durante 111 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se repartieron entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo dos veces
- 10 more con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(1-(4-fluorobenzoyl)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (19,5 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,51 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,84

(2 H, dd, $J = 8,8, 5,3$ Hz), 7,68 (1 H, s), 7,57 (1 H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,26 - 7,36 (3 H, m), 7,20 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,96 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,86 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz), 6,19 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz), 3,77 (2 H, s a), 3,46 (2 H, s a), 2,51 (2 H, s a), 2,38 (2 H, s a), 2,30 (3 H, s). Espectro de masas m/z 574,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7-1

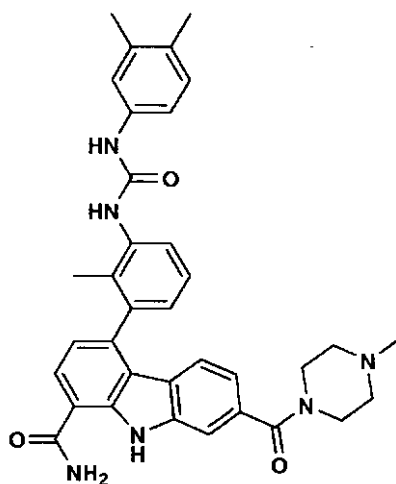
- 5 Preparación de 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de la sal de ácido clorhídrico



- Una solución de 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 5-3, 32,7 mg, 0,058 mmol) en EtOAc (1 ml) se trató con cloruro de hidrógeno, 4 M en 1,4-dioxano (0,1 ml, 0,400 mmol). El sólido resultante se suspendió en más cantidad de EtOAc con ultrasonidos, y el precipitado se recogió por filtración, se aclaró con EtOAc y se secó para proporcionar sal de ácido clorhídrico de 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo blanquecino (30,5 mg, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H) 8,31 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 7,82 (td, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H) 7,10 (s, 3 H) 3,32 - 3,61 (m, 4 H) 3,09 - 3,24 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 565,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8-1

Preparación de 4-(3-(3-(3,4-dimetilfenil)ureido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

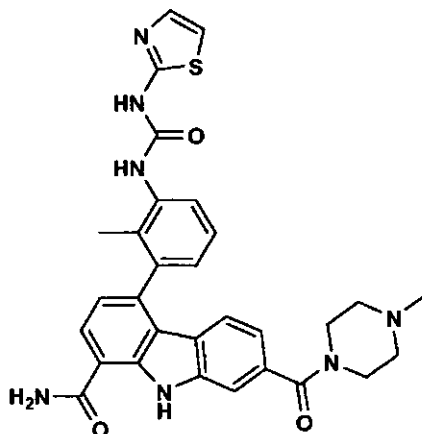


- Una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 25 mg, 0,028 mmol) y TEA (8 μ l, 0,057 mmol) en DCM (2 ml) se trató con 4-isocianato-1,2-dimetilbenceno (8,33 mg, 0,057 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(3-(3-(3,4-dimetilfenil)ureido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H) 8,87 (s, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 8,00 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H) 7,78 (s, 1 H) 7,51 (s a, 1 H) 7,27 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,13 (d,

J = 6,78 Hz, 1 H) 6,87 - 7,00 (m, 4 H) 6,81 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 3,34 - 3,57 (m, 4 H) 2,97 - 3,17 (m, 4 H) 2,69 (s a, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,85 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 589,4(M+H)⁺.

Ejemplo 8-2

Preparación de 4-(2-metil-3-(3-tiazol-2-ilureido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



5

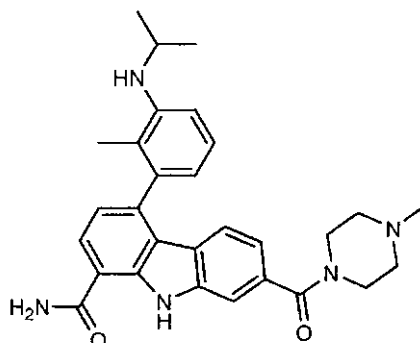
Una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 25 mg, 0,028 mmol) y TEA (8 μ l, 0,057 mmol) en DCM (2 ml) se trató con tiazol-2-ilcarbamato de fenilo (12,47 mg, 0,057 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-metil-3-(3-tiazol-2-ilureido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 45 %) contaminado con aproximadamente 15 % de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1 H) 8,58 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 8,08 (t, J = 7,40 Hz, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 7,60 (s a, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 7,00 - 7,10 (m, 4 H) 6,88 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 2,98 - 3,56 (m, 8 H) 2,83 (s a, 3 H) 1,94 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 568,3 (M+H)⁺.

10

15

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 8-1 a 8-2 y procedimientos similares. En esta tabla, "material de partida" se refiere a la amina que se ha hecho reaccionar con el reactivo de formación de urea adecuado.

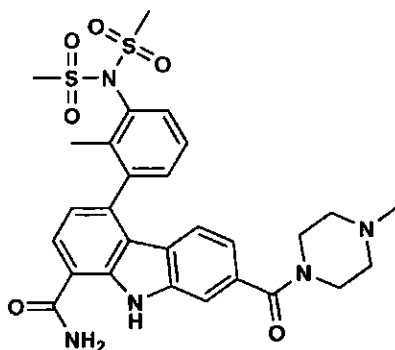
Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
8-3	Ejemplo 3-2	4-(2-metil-3-(3-fenilureido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	560,8 (M+H) ⁺
8-4	Ejemplo 3-2	4-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	594,8 (M+H) ⁺
8-5	Ejemplo 3-2	4-(3-(3-(4-metoxifenil)ureido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	590,8 (M+H) ⁺

Ejemplo 9-1Preparación de 4-(3-(isopropilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (41 mg, 0,193 mmol) a una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 30 mg, 0,068 mmol), ácido acético (0,03 ml, 0,524 mmol) y acetona (0,170 ml, 2,315 mmol) en DCM (0,3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua y se purificó por HPLC preparativa y liofilización para proporcionar 4-(3-(isopropilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco (31,7 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,07 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,58 - 7,66 (2 H, m), 7,50 - 7,54 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,14, 1,54 Hz), 6,82 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 3,84 (1 H, dt, J = 13,04, 6,57 Hz), 3,37 - 3,69 (4 H, m), 3,05 - 3,27 (4 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,11 (3 H, s), 1,50 (3 H, d, J = 6,38 Hz), 1,45 (3 H, d, J = 6,60 Hz). Espectro de masas m/z 484,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 9-1 y procedimientos similares, sustituyendo el aldehído adecuado o cetona por acetona.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
9-2	4-(3-(4-fluorobencilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,2 (M+H) ⁺
9-3	4-(3-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	564,3 (M+H) ⁺

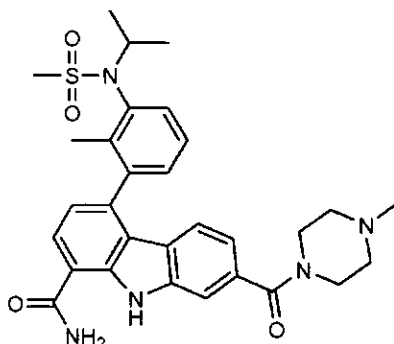
Ejemplo 10-1Preparación de 4-(2-metil-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 20 mg, 0,045 mmol) y DIEA (0,024 ml, 0,136 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (4 µl, 0,054 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió más cantidad de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-metil-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 46 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1 H) 8,21 (s a, 1 H) 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,63 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1 H) 7,53 (s a, 1 H) 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,37 (d,

J = 8,6 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 6,83 - 6,88 (m, 1 H) 6,76 - 6,83 (m, 1 H) 3,53 (s, 6 H) 2,93 - 3,20 (m, 8 H) 2,75 (s, 3 H) 1,97 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 598,2 (M+H)⁺.

Ejemplos 10-2 y 10-3

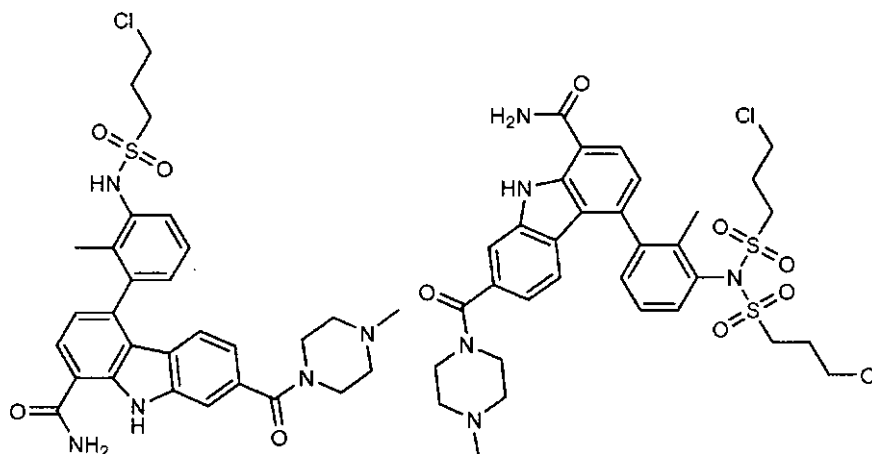
Preparación de dos isómeros rotacionales de 4-(3-(N-isopropilmetilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,3 μ l, 0,016 mmol) a una solución agitada de 4-(3-(isopropilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA (Ejemplo 9-1, 13 mg, 0,016 mmol) en piridina (0,2 ml) a ta. Después de 30 min, se añadió más cantidad de cloruro de metanosulfonilo (2,4 μ l) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se trató con ácido clorhídrico 1 M (0,56 ml), disuelto en metanol y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar dos isómeros rotacionales de 4-(3-(N-isopropilmetilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, aislados por separado en forma de sales de TFA después de liofilización. Isómero A (3,3 mg, 31 %) RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,5 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,68 (1 H, s), 7,41 - 7,47 (1 H, m), 7,32 - 7,37 (2 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 4,60 - 4,72 (1 H, m), 3,66 (3 H, s a), 3,05 (8 H, s a), 2,90 (3 H, s), 1,91 (3 H, s), 1,40 (3 H, d, J = 6,60 Hz), 1,12 (3 H, d, J = 6,82 Hz). Espectro de masas m/z 562,1 (M+H)⁺. Isómero B (2,9 mg, 27 %) RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,41 (1 H, s a), 7,84 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,46 (1 H, t, J = 7,81 Hz), 7,36 (2 H, t, J = 8,25 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,25, 1,21 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 4,71 - 4,82 (1 H, m), 3,67 (3 H, s a), 2,59 - 3,07 (11 H, m), 1,90 (3 H, s), 1,43 (3 H, d, J = 6,60 Hz), 1,10 (3 H, d, J = 6,60 Hz). Espectro de masas m/z 562,2 (M+H)⁺.

Ejemplos 10-4 y 10-5

Preparación de 4-(3-(3-cloropropilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida y 4-(3-(3-cloro-N-(3-cloropropilsulfonil)propilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Usando el procedimiento de los Ejemplos 10-2 y 10-3, se convirtió 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 33,5 mg, 0,076 mmol) en 4-(3-(3-cloropropilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 10-4, 12,6 mg, 24 %), aislada en forma de la sal TFA después de purificación por HPLC y liofilización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (1 H, s), 9,79 (1 H, s a), 9,41 (1 H, s), 8,26 (1 H, s a), 8,07 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,53 - 7,62 (1 H, m), 7,47 - 7,51 (1

H, m), 7,41 (1 H, t, J = 7,70 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 7,48, 1,10 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 6,97 (1 H, dd, J = 8,14, 1,32 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 3,80 (2 H, t, J = 6,49 Hz), 3,36 - 3,64 (8 H, m), 3,30 - 3,36 (2 H, m), 2,82 (3 H, s a), 2,18 - 2,29 (2 H, m), 2,00 (3 H, s). Espectro de masas m/z 582,1 (M+H)⁺. También se aisló en forma de la sal TFA

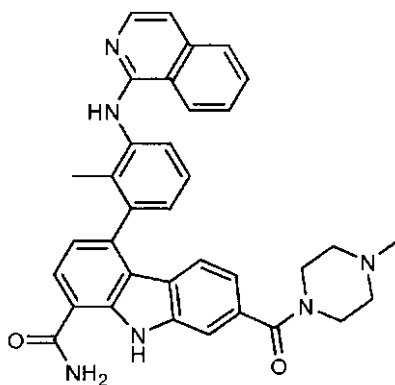
- 5 4-(3-(3-cloro-N-(3-cloropropilsulfonil)propilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (Ejemplo 10-5, 3,7 mg, 6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (1 H, s), 9,85 (1 H, s a), 8,28 (1 H, s a), 8,11 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J = 7,92, 1,10 Hz), 7,58 - 7,63 (1 H, m), 7,55 (1 H, t, J = 7,81 Hz), 7,45 (1 H, dd, J = 7,59, 0,99 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 6,92 (1 H, dd, J = 8,14, 1,54 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 3,76 - 4,04 (10 H, m), 2,96 - 3,66 (5 H, m), 2,81 (3 H, s a), 2,23 - 2,35 (4 H, m), 2,06 (3 H, s). Espectro de masas m/z 722,0 (M+H)⁺.

- 10 Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 10-1 a 10-5, usando el cloruro de sulfonilo adecuado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
10-6	4-(2-metil-3-(fenilsulfonamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	581,8 (M+H) ⁺
10-7	4-(3-(4-clorofenilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	615,7 (M+H) ⁺
10-8	4-(3-(4-metoxifenilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	611,8 (M+H) ⁺
10-9	4-(3-(1,1,3,3-tetraoxobenzo[d][1,3,2]ditiazol-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	644,0 (M+H) ⁺

Ejemplo 11-1

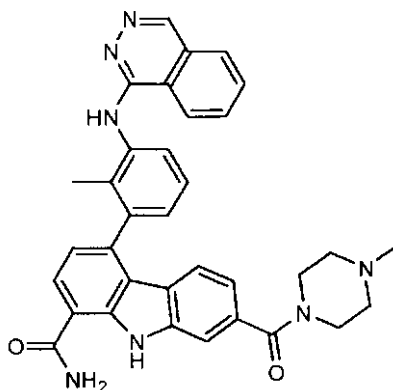
Preparación de 4-(3-(isoquinolin-1-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



- 15 Una suspensión de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 35 mg, 0,079 mmol) y 1-cloroisoquinolina (19,45 mg, 0,119 mmol) en isopropanol (0,5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3 gotas) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente por irradiación de microondas a 140 °C durante 45 min. Se añadió más cantidad de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 gota) y la mezcla se calentó de nuevo en un tubo cerrado herméticamente por irradiación de microondas a 140 °C durante 60 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron y el residuo se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar
- 20 4-(3-(isoquinolin-1-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) 8,28 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 6,1 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 - 7,61 (2 H, m), 7,48 (1 H, ddd, J = 8,0, 7,2, 0,8 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 6,7 Hz), 7,06 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 6,1 Hz), 6,94 (1 H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 3,71 (2 H, s a), 3,42 (2 H, s a), 2,45 (2 H, s a), 2,32 (2 H, s a), 2,23 (3 H, s), 1,81 (3 H, s). Espectro de masas m/z 569,4 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 11-2

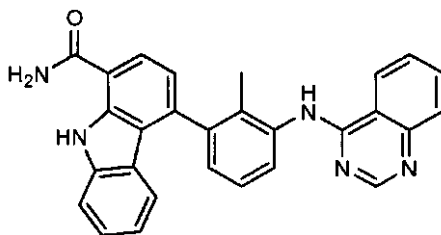
Preparación de 4-(2-metil-3-(ftalazin-1-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Usando el procedimiento el Ejemplo 11-1 pero calentando únicamente a 140 °C durante 45 min, se convirtieron 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-2, 35 mg, 0,079 mmol) y 1-cloroftalazina (19,57 mg, 0,119 mmol) en 4-(2-metil-3-(ftalazin-1-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (7,3 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,88 (1H, s a), 8,47 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 8,03 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,91 - 8,01 (3 H, m), 7,70 (1 H, s), 7,51 - 7,59 (1 H, m), 7,47 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 7,24 - 7,34 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 3,83 (2 H, s a), 3,54 (2 H, s a), 2,57 (2 H, s a), 2,44 (2 H, s a), 2,35 (3 H, s), 1,96 (3 H, s). Espectro de masas m/z 570,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-3

Preparación de 4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Usando el procedimiento el Ejemplo 11-1 pero calentando a 140 °C dos veces durante 30 min y una vez durante 45 min, se convirtieron 4-(3-amino-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-13, 26,4 mg, 0,084 mmol) y 4-cloroquinazolina (20,67 mg, 0,126 mmol) en 4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (8,0 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,37 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J = 8,4, 0,9 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,75 - 7,83 (1 H, m), 7,66 - 7,73 (1 H, m), 7,56 (1 H, ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 - 7,46 (2 H, m), 7,22 - 7,31 (2 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,84 - 6,92 (1 H, m), 1,84 (3 H, s). Espectro de masas m/z 444,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 11-1 a 11-3, partiendo con Ejemplo 3-2 y la cloroquinazolina adecuadamente sustituida (preparada de acuerdo con los procedimientos de las Etapas 1 y 2 del Intermedio 32-1).

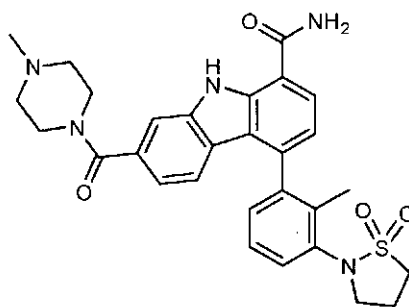
Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
11-4	4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	570,4 (M+H) ⁺
11-5	4-(3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	604,4 (M+H) ⁺
11-6	4-(3-(7-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	604,5 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
11-7	4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	588,5 (M+H) ⁺
11-8	4-(3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	588,5 (M+H) ⁺
11-9	4-(2-metil-3-(7-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	584,5 (M+H) ⁺
11-10	4-(2-metil-3-(6-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	584,5 (M+H) ⁺

Ejemplo 12-1

Preparación de 4-(3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

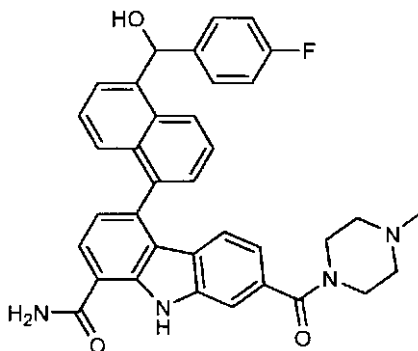


5

Una solución de 4-(3-(3-cloropropilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA (Ejemplo 10-4, 10,7 mg, 0,015 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con una solución de hexametildisilazida de litio (1 M en THF, 0,092 ml, 0,092 mmol) a ta. Después de calentar a 60 °C, de añadir DMF (0,2 ml) y de agitar durante 5 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, aislada en forma de la sal TFA (3,5 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (1 H, s), 9,85 (1 H, s a), 8,26 (1 H, s a), 8,08 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,03, 0,99 Hz), 7,48 (1 H, t, J = 7,70 Hz), 7,30 - 7,34 (1 H, m), 7,06 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 6,97 (1 H, dd, J = 8,25, 1,43 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 3,69 - 3,76 (2 H, m), 3,29 - 3,64 (10H, m), 2,82 (3 H, s), 2,42 - 2,48 (2 H, m), 2,00 (3 H, s). Espectro de masas m/z 546,1 (M+H)⁺.

Ejemplos 13-1 y 13-2

Preparación de dos diastereómeros de 4-(5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)naftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

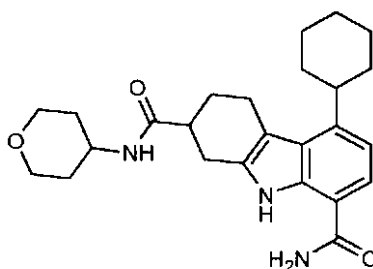


Una solución de 4-(5-(4-fluorobenzoil)naftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-96, 30 mg, 0,051 mmol) en etanol (0,5 ml) se trató con un par de gránulos de borohidruro sódico y se agitaron a ta. Después de 90 min, la mezcla se trató con 2 gotas de ácido clorhídrico 1 M y se purificó por HPLC

preparativa para proporcionar dos diastereómeros de 4-(5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)naftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida. El Diastereómero 1 (Ejemplo 13-1) se aisló en forma de un polvo de color blanco (10,4 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,23 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,99 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,48 - 7,61 (3 H, m), 7,36 - 7,46 (3 H, m), 7,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 8,4, 7,0 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,02 (2 H, t, J = 8,8 Hz), 6,59 (1 H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,51 (1 H, s), 6,31 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 3,68 (2 H, s a), 3,35 (2 H, s a), 2,43 (2 H, s a), 2,28 (2 H, s a), 2,23 (3 H, s). Espectro de masas m/z 587,4 (M+H)⁺. El diastereómero 2 (Ejemplo 13-2) se aisló en forma de un polvo de color blanco (8 mg, 23 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,19 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,99 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 6,8 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,49 - 7,56 (1 H, m), 7,43 (1 H, dd, J = 6,8, 0,7 Hz), 7,38 (2 H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,26 - 7,32 (1 H, m), 7,16 - 7,24 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,00 (2 H, t, J = 8,8 Hz), 6,61 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 6,58 (1 H, s), 6,36 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 3,68 (2 H, s a), 3,35 (2 H, s a), 2,43 (2 H, s a), 2,28 (2 H, s a), 2,22 (3 H, s). Espectro de masas m/z 587,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 14-1

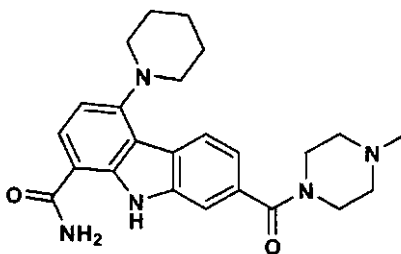
Preparación de 5-ciclohexil-N²-(tetrahydro-2H-piran-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida



Una solución de 5-ciclohexenil-N²-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (Ejemplo 3-117, 28 mg, 0,066 mmol) en metanol (10 ml) se combinó con paladio al 10 % sobre carbón (80 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,31 MPa (45 psi)) durante 1 h. La mezcla se filtró, el sólido se aclaró con metanol y los filtrados se concentraron para proporcionar 5-ciclohexil-N²-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,46 - 7,50 (1 H, m), 6,91 (1 H, d, J = 8,05 Hz), 3,89 - 3,98 (3 H, m), 3,46 - 3,54 (2 H, m), 3,13 (1 H, dd, J = 14,43, 4,16 Hz), 2,95 - 3,06 (2 H, m), 2,87 - 2,94 (1 H, m), 2,65 - 2,73 (1 H, m), 2,15 (1 H, dd, J = 11,10, 3,05 Hz), 1,77 - 1,99 (8 H, m), 1,47 - 1,61 (6 H, m), 1,26 - 1,40 (2 H, m). Espectro de masas m/z 424,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 15-1

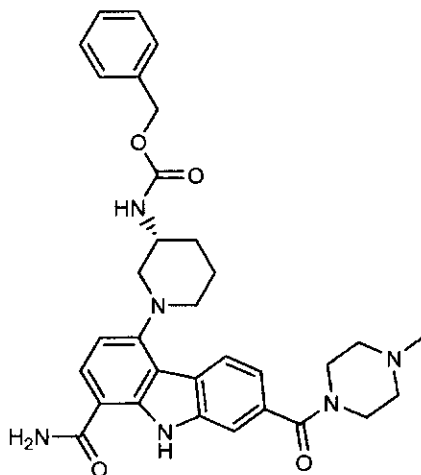
Preparación de 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una mezcla de 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 30 mg, 0,072 mmol) y piperidina (1 ml) se calentó durante una noche mediante irradiación por microondas a 170 °C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se enfrió a ta y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J = 8,13, 1,54 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 3,92 - 4,13 (m, 4 H) 3,21 - 3,57 (m, 6 H) 3,14 (d, J = 13,40 Hz, 6 H) 2,84 (s, 3 H) 1,66 (s a, 2 H). Espectro de masas m/z 420,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 16-1

Preparación de 1-(1-carbamoyl-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo



Etapa 1 Una suspensión de 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxilato de bencilo (Intermedio 48-1, 2,2 g, 6,09 mmol) en oxidloruro de fósforo (45,4 ml, 487 mmol) se calentó a 105 °C durante 1 h. La suspensión se enfrió a ta y se concentró para dar un sólido de color pardo, que se suspendió en agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 5-bromo-8-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (2,05 g, 98 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1 H) 8,71 (d, J = 8,57 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 8,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 4,39 (c, J = 7,10 Hz, 2 H) 1,37 (t, 2 H). Espectro de masas m/z 360, 362 (M+NH₄)⁺.

Etapa 2 Una mezcla de carbonato de cesio (0,960 g, 2,95 mmol), (RS)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,059 g, 0,095 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,058 g, 0,063 mmol), 5-bromo-8-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0,85 g, 2,105 mmol) piperidin-3-ilcarbamato de y (R)-bencilo (0,493 g, 2,105 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (70 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 80:20 a 60:40 de hexano-EtOAc) para proporcionar 5-(3-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-il)-8-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de (R)-etilo en forma de un sólido de color pardo (0,68 g, pureza del 70 %, rendimiento del 37 %), usado sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 497,2 (M+H)⁺.

Etapa 3 Una solución de 5-(3-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-il)-8-ciano-9H-carbazol-2-carboxilato de (R)-etilo (0,67 g, 1,349 mmol) e hidróxido potásico (0,379 g, 6,75 mmol) en 10:1 de etanol-agua (33 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para proporcionar ácido (R)-5-(3-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-il)-8-ciano-9H-carbazol-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, 21 %). Espectro de masas m/z 469,1 (M+H)⁺. También se aisló ácido (R)-5-(3-aminopiperidin-1-il)-8-ciano-9H-carbazol-2-carboxílico de los filtrados (150 mg, 33 %). Espectro de masas m/z 335,2 (M+H)⁺.

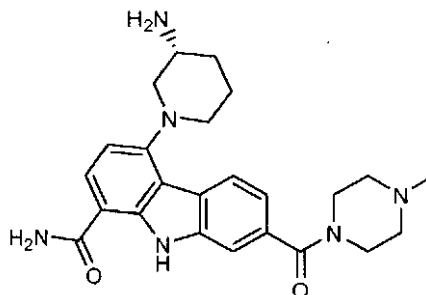
Etapa 4 Una solución de ácido (R)-5-(3-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-il)-8-ciano-9H-carbazol-2-carboxílico (130 mg, 0,277 mmol), EDC (74,5 mg, 0,388 mmol), HOBT (59,5 mg, 0,388 mmol) y 1-metilpiperazina (0,092 ml, 0,832 mmol) en THF-DCM-DMF (4:1: 1,6 ml) se agitó a ta durante un fin de semana. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 100:0 a 92,5:7,5 de DCM-amoniaco metanólico 2 M) para proporcionar 1-(1-ciano-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo en forma de un sólido de color amarillo (60 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,49 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,24 - 7,40 (m, 6 H) 6,93 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 4,87 - 5,11 (m, 2 H) 3,00 - 3,96 (m, 12 H) 2,83 (s, 3 H) 2,55 - 2,70 (m, 1 H) 1,73 - 2,08 (m, 3 H) 1,34 - 1,57 (m, 1 H).). Espectro de masas m/z 551,2 (M+H)⁺.

Etapa 5 Una solución de 1-(1-ciano-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo (108 mg, 0,196 mmol) en DMSO (2 ml) se trató con hidróxido potásico acuoso al 22 % (0,208 ml, 0,981 mmol) y después gota a gota con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (0,200 ml, 1,961 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h. Se añadió agua, la suspensión resultante se agitó a ta durante 15 min, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1-(1-carbamoyl-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo en forma de un sólido de color blanquecino (89 mg, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,17 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,35

H₂N, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,09 - 7,26 (m, 5 H) 6,82 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 4,90 - 5,03 (m, 2 H) 3,87 - 3,99 (m, 1 H) 3,57 - 3,68 (m, 1 H) 3,27 - 3,54 (m, 5 H) 3,06 - 3,19 (m, 4 H) 2,69 - 2,82 (m, 1 H) 2,47 - 2,65 (m, 1 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 1,83 - 1,97 (m, 2 H) 1,32 - 1,53 (m, 1 H). Espectro de masas m/z 569,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 17-1

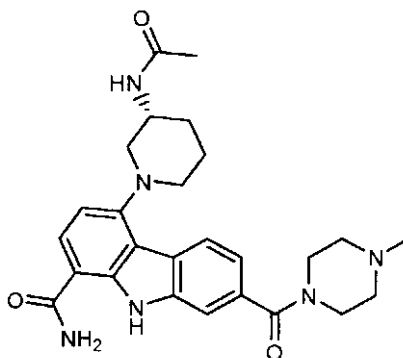
5 Preparación de (R)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una mezcla de 1-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo (Ejemplo 16-1, 80 mg, 0,141 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (14,97 mg, 0,014 mmol) y formiato amónico (53,2 mg, 0,844 mmol) en metanol (8 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 75 °C durante h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con metanol y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar (R)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,13 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 9,67 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 3,54 - 3,72 (m, 2 H) 3,24 - 3,53 (m, 5 H) 2,88 (s, 3 H) 2,11 - 2,29 (m, 1 H) 1,92 - 2,11 (m, 2 H) 1,44 - 1,73 (m, 1 H). Espectro de masas m/z 435,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 18-1

Preparación de (R)-4-(3-acetamidopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



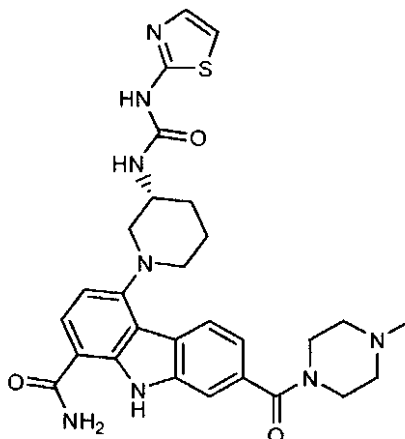
Una solución de (R)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 17-1, 25 mg, 0,058 mmol) y TEA (0,016 ml, 0,115 mmol) en DCM-THF (2:1, 3 ml) se trató con cloruro de acetilo (4,9 µl, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, después se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. El producto, aislado en forma de la sal TFA, se repartió entre DCM y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (R)-4-(3-acetamidopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 39 %). RMN ¹H (500 MHz, etanol-d₆) δ 8,24 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,52 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 8,52 Hz, 1 H) 4,21 - 4,32 (m, 1 H) 3,73 - 3,93 (m, 2 H) 3,42 - 3,72 (m, 5 H) 2,96 - 3,11 (m, 1 H) 2,39 - 2,63 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,06 - 2,15 (m, 1 H) 1,97 - 2,06 (m, 2 H) 1,95 (s, 3 H) 1,48 - 1,59 (m, 1 H). Espectro de masas m/z 477,3 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto también se preparó usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 18-1, sustituyendo cloruro de acetilo por cloruro de benzoilo.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
18-2	(R)-4-(3-benzamidopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	539,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 19-1

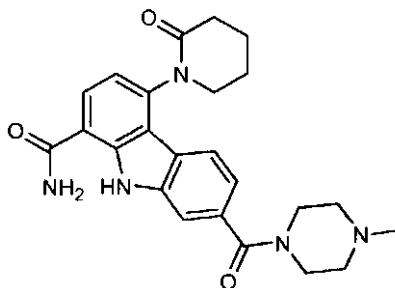
Preparación de (R)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(3-(3-tiazol-2-ilureido)piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de (R)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 17-1, 23 mg, 0,053 mmol) y TEA (0,015 ml, 0,106 mmol) en THF (3 ml) se trató con tiazol-2-il- carbamato de fenilo (17,49 mg, 0,079 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h, después a 70 °C durante 2 h, después se concentró y se purificó por HPLC preparativa. La sal de TFA aislada se repartió entre DCM y NaHCO₃ (ac.), y la fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar (R)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(3-(3-tiazol-2-ilureido)piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,27 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,87 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 1,1 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1 H, s a), 6,93 (1 H, d, J = 3,7 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,25 (1 H, a), 3,82 (2 H, a), 3,41 - 3,68 (3 H, m), 3,19 (3 H, a), 2,36 - 2,63 (4 H, m), 2,33 (3H, s), 1,84 - 2,20 (3 H, m), 1,71 (1 H, s a). Espectro de masas m/z 561,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 20-1

Preparación de 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Etapla 1 Una mezcla de 4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1-1, 118,1 mg, 0,284 mmol), azida sódica (37,0 mg, 0,569 mmol), yoduro de cobre (I) (36,4 mg, 0,191 mmol), (RS)-prolina (24,6 mg, 0,214 mmol), hidróxido sódico acuoso 1 M (0,191 ml, 0,191 mmol), etanol (1,5 ml) y agua (0,191 ml) se purgó con argón y se calentó a 95 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 17,5 h, la mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de una capa de gel de sílice, y los sólidos se enjuagaron con metanol. El filtrado se concentró, se trató con ácido clorhídrico 1 M, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar 4-azido-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida impura, sal de ácido clorhídrico, en forma de un sólido de color pardo claro (31,8 mg, 27 %). El filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-azido-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color pardo (20,7 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,37 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,33 (1 H, dd, J = 8,14, 1,32 Hz), 7,06 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 3,34 - 3,72 (6 H, m), 3,26 (2 H, s a), 2,96 (3 H, s). Espectro de masas m/z 378,2 (M+H)⁺.

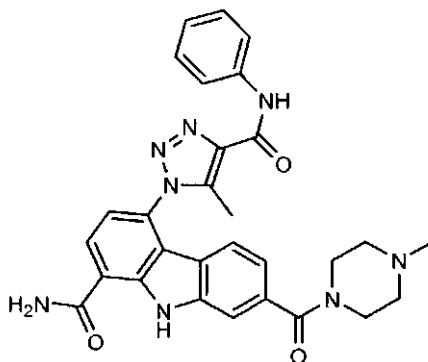
Etapla 2 Una suspensión de 4-azido-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida impura, sal de ácido clorhídrico (31,8 mg, 0,060 mmol), cloruro de amonio (25 mg, 0,467 mmol) y cinc en polvo (60 mg, 0,918 mmol) en metanol (1 ml) y THF (1 ml) se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a 80:20 de DCM-metanol) para proporcionar 4-amino-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (11,8 mg, 56 %). Espectro de masas m/z 352,3 (M+H)⁺.

Etapla 3 Una solución de 4-amino-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (11,8 mg, 0,034 mmol) y TEA (0,047 ml, 0,336 mmol) en DCM (0,5 ml) y DMF (0,25 ml) se trató con cloruro de 5-cloropentanoilo (0,017 ml, 0,134 mmol) y se agitó a ta. Se añadió más cantidad de cloruro de 5-cloropentanoilo (0,017 ml, 0,134 mmol) después de 3 h y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(5-cloropentanamido)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color amarillo claro (6,6 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 0,88 Hz), 7,27 - 7,38 (2 H, m), 3,68 (2 H, s a), 3,33 - 3,63 (4 H, m), 3,12 - 3,29 (2 H, m), 2,97 (3 H, s), 2,68 (2 H, s a), 1,98 (4 H, s a). Espectro de masas m/z 470,4 (M+H)⁺.

Etapla 4 Una solución de 4-(5-cloropentanamido)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA (6,6 mg, 0,011 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 12,7 mg, 0,318 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 35 min. La mezcla se concentró, se recogió en cloruro de amonio acuoso saturado y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, aislada en forma de la sal TFA, en forma de un polvo de color blanco después de liofilización (4,3 mg, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 0,88 Hz), 7,36 (1 H, dd, J = 8,03, 1,43 Hz), 7,17 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 3,84 - 3,93 (1 H, m), 3,73 - 3,82 (1 H, m), 3,34 - 3,64 (4 H, m), 3,13 - 3,27 (2 H, m), 2,97 (3 H, s), 2,60 - 2,82 (2 H, m), 2,08 - 2,25 (4 H, m). Espectro de masas m/z 434,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 21-1

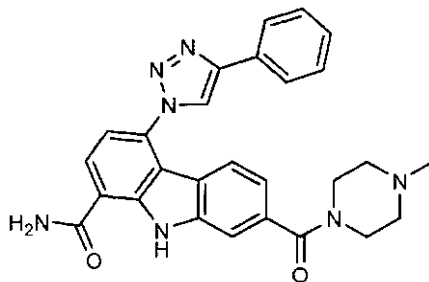
Preparación de 4-(5-metil-4-(fenilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 4-azido-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (base libre, preparada a partir del material preparado de acuerdo con Etapa 1 del Ejemplo 20-1, 24,1 mg, 0,036 mmol) y 3-oxo-N-fenilbutanamida (17,5 mg, 0,099 mmol) en etanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se añadió a 0 °C a una solución de etóxido sódico preparada a partir de sodio (6,7 mg, 0,291 mmol) y etanol (0,5 ml). Después de 2 h, la mezcla se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(5-metil-4-(fenilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un polvo amarillo claro después de liofilización (2,6 mg, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,19 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,77 - 7,82 (2 H, m), 7,41 (3 H, t, J = 7,70 Hz), 7,17 - 7,23 (2 H, m), 6,75 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 3,34 - 3,64 (4 H, m), 3,09 - 3,27 (2 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,48 (3 H, s). Espectro de masas m/z 537,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 22-1

Preparación de 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

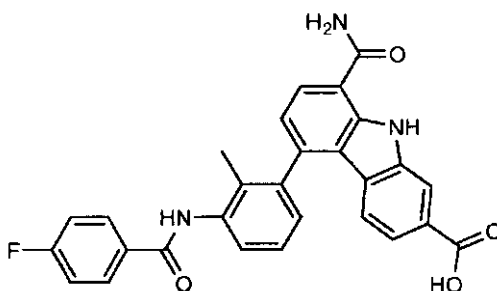


Una solución de 4-azido-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (base libre, preparada a partir del material de partida preparado de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 20-1, 10 mg, 0,026 mmol), etinilbenceno (3,2 µl,

0,029 mmol), sulfato de cobre (II) (0,42 mg, 0,003 mmol) y L-ascorbato sódico (1,1 mg, 0,005 mmol) en THF (0,5 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 45 °C durante una noche. La reacción no se había completado, por lo que la mezcla se agitó a 45 °C durante 4,5 h, después a 95 °C durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 M (2:1), se filtró y se purificó por HPLC preparativa y liofilización para proporcionar 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco (5,2 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,90 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 8,00 - 8,04 (2 H, m), 7,84 (1 H, s), 7,50 - 7,55 (2 H, m), 7,48 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 7,40 - 7,46 (1 H, m), 7,36 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 7,20 (1 H, dd, J = 8,25, 1,43 Hz), 3,33 - 3,68 (4 H, m), 3,10 - 3,28 (2 H, m), 2,95 (3 H, s). Espectro de masas m/z 480,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 23-1

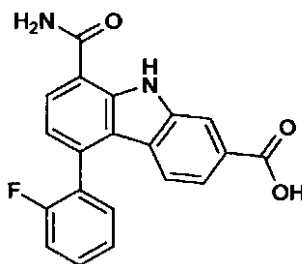
Preparación de ácido 8-carbamoi-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxílico



Una suspensión de 8-carbamoi-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 3-100, 1,63 g, 3,20 mmol) en etanol (12 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 1 M (1,5 ml, 1,500 mmol), formando una suspensión de color amarillo que se calentó a 90-95 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a ta y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 8-carbamoi-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (1,496 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,76 (s a, 1 H) 11,84 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,24 (s a, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 3 H) 7,56 (s a, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,35 (t, J = 9,0 Hz, 2 H) 7,23 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 1,88 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 482,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 23-2

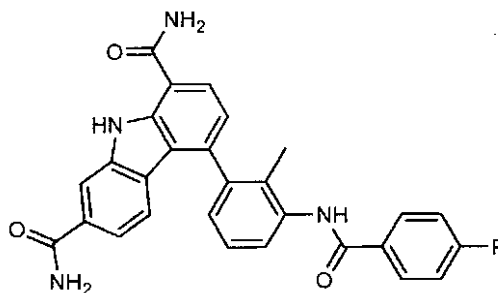
Preparación de ácido 8-carbamoi-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxílico



Una suspensión de 8-carbamoi-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 3-12, 0,8 g, 2,126 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,255 g, 6,38 mmol) en THF-etanol-agua (3:1:1) (25,0 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en agua. El pH se ajustó a 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 8-carbamoi-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (520 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (s a, 1 H) 11,87 (s, 1 H) 8,41 (m, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 8,08 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,50 - 7,67 (m, 4 H) 7,40 - 7,49 (m, 2 H) 7,09-7,17 (m, 2 H). Espectro de masas m/z 349,1 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto también se preparó usando procedimientos demostrados en el Ejemplo 23-1, usando

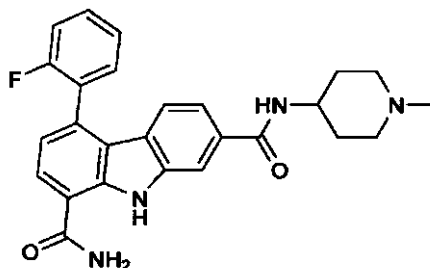
Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
Intermedio 23-3	Ejemplo 3-11	ácido 8-carbamoi-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico	371,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 24-1Preparación de 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida

- 5 Una mezcla de ácido 8-carbamoyl-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxílico (Ejemplo 23-1, 30 mg, 0,062 mmol) y HOAT (12,72 mg, 0,093 mmol) en THF (0,4 ml) se trató con hidróxido de amonio acuoso al 28 % (0,052 ml, 0,374 mmol) y EDC (23,89 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 22,5 h, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron, el residuo se trató con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (9,6 mg, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,11 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 8,03 - 8,08 (m, 2 H) 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,29 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1 H) 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,08 - 7,12 (m, 2 H) 1,98 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 481,1 (M+H)⁺.

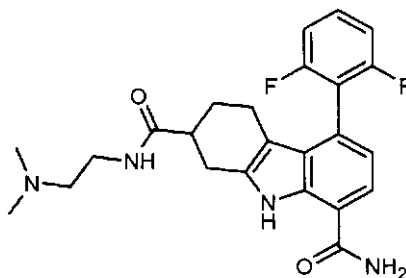
Ejemplo 24-2

- 15 Preparación de 4-(2-fluorofenil)-N⁷-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida



- 20 Una mezcla de ácido 8-carbamoyl-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxílico (Ejemplo 23-2, 30 mg, 0,086 mmol), EDC (23,11 mg, 0,121 mmol), HOBT (18,46 mg, 0,121 mmol), DIEA (30 µl, 0,172 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (9,83 mg, 0,086 mmol) en THF y DMF (4:1, 2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. El producto aislado se repartió entre DCM y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-N⁷-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1 H) 8,24 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,52 - 7,68 (m, 3 H) 7,33 - 7,48 (m, 3 H) 7,13 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 3,64 - 3,80 (m, 1 H) 2,69 - 2,79 (m, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 1,70 - 1,80 (m, 2 H) 1,48 - 1,65 (m, 2 H). Espectro de masas m/z 445,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24-3Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-N²-(2-(dimetilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida



5 Usando el procedimiento del Ejemplo 24-2, se convirtieron ácido 8-carbamoyl-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxílico (Intermedio 23-3, 20 mg, 0,054 mmol) y N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina (7,1 mg, 0,081 mmol) en 5-(2,6-difluorofenil)-N²-(2-(dimetilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (25 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,08 (1 H, s a), 7,35 - 7,39 (2 H, m), 6,99 (3 H, d, J = 8,35 Hz), 6,20 (2 H, s a), 3,28 - 3,43 (3 H, m), 2,84 - 3,13 (2 H, m), 2,54 - 2,62 (1 H, m), 2,27 - 2,45 (3 H, m), 2,18 (6 H, s), 1,91 - 2,03 (1 H, m), 1,74 - 1,86 (1 H, m). Espectro de masas m/z 441,1 (M+H)⁺.

10 Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 24-1 a 24-3, partiendo del ácido carboxílico adecuado (preparado de acuerdo con los Ejemplos 23-1 a 23-3) y la amina adecuada.

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
24-4	Ejemplo 23-2	N ¹ -(2-(dimetilamino)etil)-4-(2-fluorofenil)-N ¹ -metil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	432,9 (M+H) ⁺
24-5	Ejemplo 23-2	4-(2-fluorofenil)-7-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	475,2 (M+H) ⁺
24-6	Ejemplo 23-2	4-(2-fluorofenil)-7-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,3 (M+H) ⁺
24-7	Ejemplo 23-2	7-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	459,2 (M+H) ⁺
24-8	Ejemplo 23-2	4-(2-fluorofenil)-N ¹ -metil-N ¹ -(2-(metilsulfonil)etil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	468,1 (M+H) ⁺
24-9	Ejemplo 23-2	7-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	445,5 (M+H) ⁺
24-10	Ejemplo 23-2	7-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	445,5 (M+H) ⁺
24-11	Intermedio 23-3	5-(2,6-difluorofenil)-N ² -(4-(dimetilamino)butil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	469,2 (M+H) ⁺
24-12	Intermedio 23-3	5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida	453,2 (M+H) ⁺
24-13	Intermedio 23-3	5-(2,6-difluorofenil)-N ² -(3-(dimetilamino)propil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	455,1 (M+H) ⁺
24-14	Intermedio 23-3	5-(2,6-difluorofenil)-N ² -(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	467,2 (M+H) ⁺
24-15	Intermedio 23-3	5-(2,6-difluorofenil)-N ² -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida	454,2 (M+H) ⁺

(Continuación)

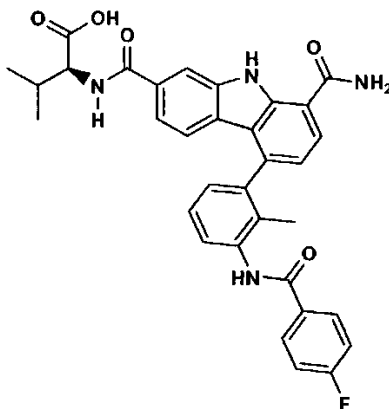
Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
24-16	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(2-(1-(RS)-metilpirrolidin-2-il)etil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	592,0 (M+H) ⁺
24-17	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	594,0 (M+H) ⁺
24-18	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(2-morfolinoetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	594,0 (M+H) ⁺
24-19	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(piridin-3-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	572,0 (M+H) ⁺
24-20	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(piridin-4-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	572,0 (M+H) ⁺
24-21	Ejemplo 23-1	N'-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	589,0 (M+H) ⁺
24-22	Ejemplo 23-1	7-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	592,0 (M+H) ⁺
24-23	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-metil-N'-(piridin-3-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	586,1 (M+H) ⁺
24-24	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-metil-N'-(1-(RS)-metilpirrolidin-3-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	578,0 (M+H) ⁺
24-25	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(2-fenilpropan-2-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	599,0 (M+H) ⁺
24-26	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(piridin-3-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	557,9 (M+H) ⁺
24-27	Ejemplo 23-1	N'-(3-(dimetilamino)fenil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	600,0 (M+H) ⁺
24-28	Ejemplo 23-1	N'-(2-amino-2-oxoetil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	537,9 (M+H) ⁺
24-29	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	580,0 (M+H) ⁺
24-30	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(3-hidroxibencil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	586,9 (M+H) ⁺
24-31	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-oxopiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,9 (M+H) ⁺
24-32	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(tiazol-2-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,9 (M+H) ⁺
24-33	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(3-metoxifenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	586,9 (M+H) ⁺
24-34	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(4-fluorofenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	575,0 (M+H) ⁺
24-35	Ejemplo 23-1	N'- <i>tert</i> -butil-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	537,0 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
24-36	Ejemplo 23-1	N'-bencil-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	571,0 (M+H) ⁺
24-37	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-metil-N'-fenil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	571,0 (M+H) ⁺
24-38	Ejemplo 23-1	N'-ciclopropil-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	520,9 (M+H) ⁺
24-39	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(piridin-2-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	558,0 (M+H) ⁺
24-40	Ejemplo 23-1	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N'-(piridin-2-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	572,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 25-1

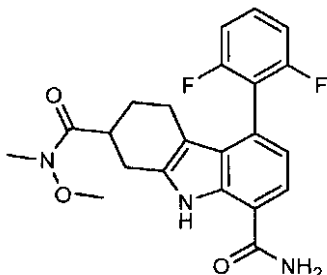
Preparación de ácido (2S)-2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxamido)-3-metilbutanoico



- 5 Una mezcla de ácido 8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxílico (Ejemplo 23-1, 19,3 mg, 0,04 mmol), EDC (9,6 mg, 0,05 mmol), HOBT (7,7 mg, 0,05 mmol), DIEA (25,8 mg, 0,20 mmol) y sal de ácido clorhídrico de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-*terc*-butilo (10,5 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,36 ml) se agitó a ta durante 21 h. La mezcla se concentró y el residuo se agitó en DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido
- 10 (2S)-2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxamido)-3-metilbutanoico, sal de TFA (15,3 mg, 55 %). Espectro de masas m/z 581,0 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 25-1.

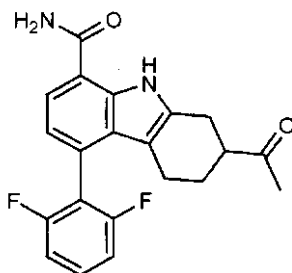
Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
25-2	ácido (2S,3S)-2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxamido)-3-metilpentanoico (preparado en forma de la sal TFA)	595,0 (M+H) ⁺
25-3	ácido 2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxamido)acético (preparado en forma de la sal TFA)	538,9 (M+H) ⁺
25-4	ácido (2R)-1-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico (preparado en forma de la sal TFA)	579,0 (M+H) ⁺
25-5	ácido (2S)-1-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico (preparado en forma de la sal TFA)	578,9 (M+H) ⁺

Ejemplo 26-1Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-N²-metoxi-N²-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida

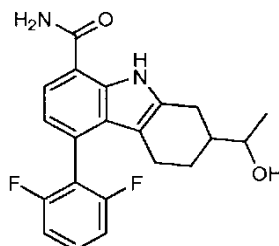
- Una solución de ácido 8-carbamoyl-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico (Intermedio 23-3, 720 mg, 1,944 mmol) y TEA (1,084 ml, 7,78 mmol) en THF (5 ml) se trató con cloroformato de isobutilo (266 mg, 1,944 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de sal de ácido clorhídrico de N,O-dimetilhidroxilamina (190 mg, 1,944 mmol) en THF (2 ml) y se añadió agua (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc) para proporcionar 5-(2,6-difluorofenil)-N²-metoxi-N²-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida en forma de un sólido de color blanco (802 mg, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,70 - 1,82 (m, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H) 2,19 - 2,25 (m, 2 H) 2,32 - 2,42 (m, 1 H) 2,84 - 2,92 (m, 1 H) 3,05 - 3,19 (m, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 6,98 - 7,06 (m, 3 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 10,10 (s, 1 H). Espectro de masas m/z 414,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 27-1

- 15 Preparación de 2-acetil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



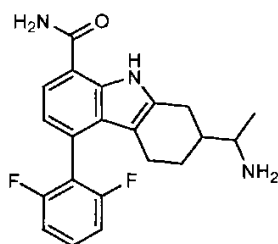
- Una solución de 5-(2,6-difluorofenil)-N²-metoxi-N²-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (Ejemplo 26-1, 719 mg, 1,739 mmol) en THF (1 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 2,90 ml, 8,70 mmol) a 0 °C. Después de 20 min, se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (2,90 ml, 8,70 mmol) y se continuó agitando durante 30 min más. La mezcla se trató con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo cuatro veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) y el material resultante se trituró con DCM para proporcionar 2-acetil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (210 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,59 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,39 - 7,49 (2 H, m), 7,01 - 7,09 (3 H, m), 6,90 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 2,86 - 2,97 (3 H, m), 2,24 - 2,33 (1 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,01 - 2,18 (2 H, m), 1,54 - 1,66 (1 H, m). Espectro de masas m/z 369,1 (M+H)⁺.

Ejemplos 28-1 y 28-2Preparación de dos diastereómeros de 5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

- 5 Una suspensión de 2-acetil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Ejemplo 27-1, 30 mg, 0,081 mmol) y borohidruro sódico (6,2 mg, 0,163 mmol) en metanol (1 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar dos diastereómeros de 5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida. Cada uno se repartió entre hidróxido sódico acuoso 1 M y DCM, seguido de secado y concentración, para proporcionar los diastereómeros racémicos separados de 5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida. El diastereómero menos polar (Ejemplo 28-1) fue un sólido de color blanco (10 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,26 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,30 - 1,43 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,97 - 2,05 (m, J = 12,74 Hz, 1 H) 2,14 - 2,22 (m, 1 H) 2,24 - 2,35 (m, 1 H) 2,57 (dd, J = 16,04, 10,77 Hz, 1 H) 2,81 (dd, J = 16,48, 5,05 Hz, 1 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 3 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 10,05 (s, 1 H). Espectro de masas m/z 371,1 (M+H)⁺. El diastereómero menos polar (Ejemplo 28-2) fue un sólido de color blanco (8 mg, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,26 (d, J = 6,15 Hz, 3 H) 1,34 - 1,40 (m, 1 H) 1,42 - 1,53 (m, 1 H) 1,75 - 1,90 (m, 2 H) 2,24 - 2,35 (m, 1 H) 2,68 (dd, J = 16,26, 10,11 Hz, 1 H) 2,94 (dd, J = 16,26, 5,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 3 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 10,05 (s, 1 H). Espectro de masas m/z 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 29-1

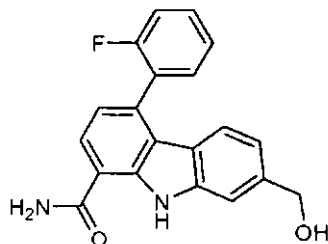
- 20 Preparación de 2-(1-aminoetil)-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



- 25 Una suspensión de 2-acetil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Ejemplo 27-1, 30 mg, 0,081 mmol), acetato amónico (25,1 mg, 0,326 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (25,9 mg, 0,122 mmol) en DCM (1 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa, y las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar una mezcla de diastereómeros de 2-(1-aminoetil)-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,59 (1 H, d, J = 7,47 Hz), 7,39 - 7,49 (1 H, m), 7,01 - 7,09 (2 H, m), 6,89 (1 H, d), 2,78 - 2,94 (2 H, m), 2,46 - 2,61 (1 H, m), 2,06 - 2,28 (2 H, m), 1,77 - 1,94 (1 H, m), 1,62 - 1,74 (1 H, m), 1,26 - 1,40 (1 H, m), 1,13 (3 H, d, J = 6,59 Hz). Espectro de masas m/z 370,1 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 29-1, usando la amina adecuada en lugar de acetato amónico.

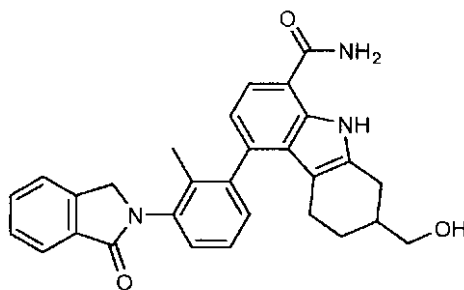
Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
29-2	5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-(1-metilpiperidin-4-ilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de una mezcla de diastereómeros)	467,2 (M+H) ⁺
29-3	5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-morfolinoetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de una mezcla de diastereómeros)	440,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 30-1Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una solución de 8-carbamoyl-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 3-12, 0,81 g, 2,152 mmol) en THF (26,9 ml) a 0 °C se trató con hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 3,01 ml, 3,01 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 5 h. Se añadió más cantidad de hidruro de litio y aluminio (1,3 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se trató con metanol y TFA, y se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida impura (0,78 g) contaminada con material de partida. Una pequeña cantidad se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida, aislada en forma de la sal TFA. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,82 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,51 (1 H, s), 7,44 - 7,50 (1 H, m), 7,42 (1 H, td, J = 7,5, 1,9 Hz), 7,25 - 7,30 (1 H, m), 7,22 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1 H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 4,62 (2 H, s). Espectro de masas m/z 334,9 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos/Intermedios también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 30-1.

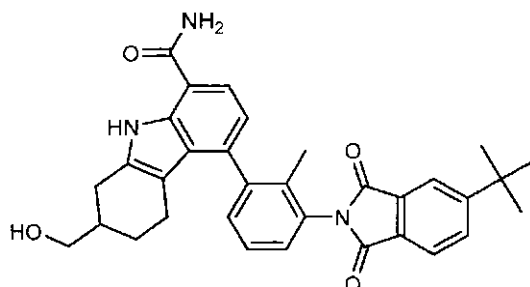
Ejemplo/ Intermedios	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
30-2	Intermedio 48-1	4-bromo-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	319, 321 (M+H) ⁺
Intermedio 30-3(a)	Intermedio 47-1	5-bromo-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	323,325 (M+H) ⁺

Ejemplo 31-1Preparación de 2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

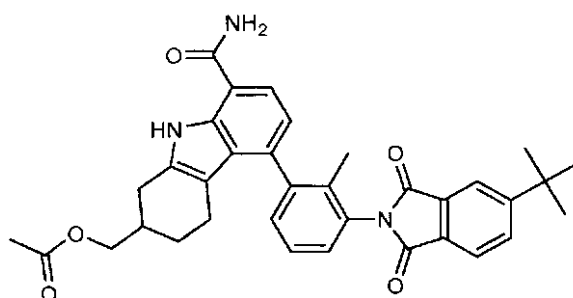
Una mezcla de 5-bromo-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Intermedio 30-3(a), 80 mg, 0,248 mmol), 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 50-4, 130 mg, 0,371 mmol), fosfato tripotásico acuoso 2 M (0,371 ml, 0,743 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (14,30 mg, 0,012 mmol) en tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc, y la solución se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a 96:3,6:0,4 de DCM-metanol-hidróxido de amonio acuoso al 28 %) para proporcionar 2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (68 mg, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,79 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,46 - 7,53 (1 H, m), 7,38 - 7,44 (2 H, m), 7,30 (1 H, dd, J = 7,91, 3,08 Hz), 7,14 - 7,26 (3 H, m), 6,77 (1 H, dd, J = 7,69, 2,86 Hz), 4,59 - 4,74 (2 H, m), 3,39 - 3,54 (3 H, m), 2,72 - 2,80 (2 H, m), 2,30 - 2,44 (2 H, m), 1,80 - 2,10 (3 H, m), 1,75 (3 H, d, J = 8,35 Hz). Espectro de masas m/z 466,1 (M+H)⁺.

Ejemplos 31-2 y 31-3

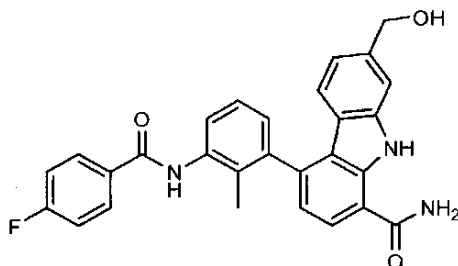
Preparación de 5-(3-(5-*tert*-butil-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida y 5-(3-(5-*tert*-butil-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)mEtOAc



5



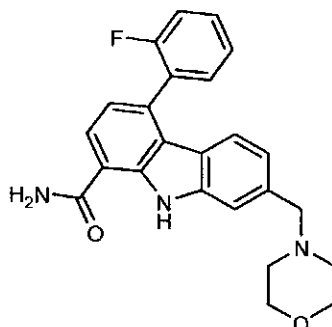
Una mezcla de 5-bromo-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Intermedio 30-3(a), 50 mg, 0,155 mmol), 5-*tert*-butil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolina-1,3-diona (Intermedio 50-11, 97 mg, 0,232 mmol), fosfato tripotásico acuoso 2 M (0,232 ml, 0,464 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (8,9 mg, 7,7 μ mol) en tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se trató con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar ácido 5-*tert*-butil-2-(3-(8-carbamoil-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)-2-metilfenilcarbamoil)benzoico (Espectro de masas m/z 554,4 (M+H)⁺). Sin purificación, este material se disolvió en ácido acético (4 ml) y se calentó a 100 °C durante 2 h, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a 90:9:1 de DCM-metanol-hidróxido de amonio acuoso al 28 %), seguido de purificación por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con NaHCO₃ (ac.) y se extrajeron con DCM, se secaron y se concentraron para proporcionar 5-(3-(5-*tert*-butil-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Ejemplo 31-2) en forma de un sólido de color amarillo claro (18 mg, 18 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,05 (1 H, s), 7,98 - 8,02 (1 H, m), 7,86 - 7,91 (1 H, m), 7,79 - 7,84 (1 H, m), 7,33 - 7,45 (4 H, m), 7,24 - 7,28 (2 H, m), 6,89 - 6,94 (1 H, m), 3,56 - 3,71 (2 H, m), 2,91 (1 H, dd, J = 16,70, 4,83 Hz), 2,48 - 2,61 (1 H, m), 1,99 - 2,10 (2 H, m), 1,88 - 1,99 (2 H, m), 1,86 (3 H, s), 1,43 - 1,55 (2 H, m), 1,41 (9 H, s). Espectro de masas m/z 536,3 (M+H)⁺. También se obtuvo 5-(3-(5-*tert*-butil-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)mEtOAc (Ejemplo 31-3) en forma de un sólido de color amarillo claro (15 mg, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,05 (1 H, s), 7,97 - 8,05 (1 H, m), 7,86 - 7,91 (1 H, m), 7,79 - 7,84 (1 H, m), 7,33 - 7,41 (3 H, m), 7,26 - 7,28 (1 H, m), 4,00 - 4,13 (2 H, m), 2,90 (2 H, td, J = 10,88, 5,05 Hz), 2,46 - 2,71 (2 H, m), 2,12 - 2,34 (2 H, m), 2,08 (4 H, s), 1,87 (3 H, d, J = 7,03 Hz), 1,45 - 1,54 (1 H, m), 1,41 (9 H, s). Espectro de masas m/z 578,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 31-4Preparación de 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 4-bromo-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 30-2, 800 mg, 2,51 mmol) y 4-fluoro-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Intermedio 53-1, 979 mg, 2,76 mmol) to 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (550 mg, 47 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (1 H, s), 10,15 (1 H, s), 8,21 (1 H, s a), 8,05 - 8,15 (2 H, m), 7,99 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,46 - 7,57 (2 H, m), 7,32 - 7,46 (3 H, m), 7,22 (1 H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,80 - 6,93 (2 H, m), 5,18 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,58 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 1,90 (3 H, s). Espectro de masas m/z 466,3 (M-H)⁻.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 31-1 a 31-4, a partir de los materiales de partida indicados.

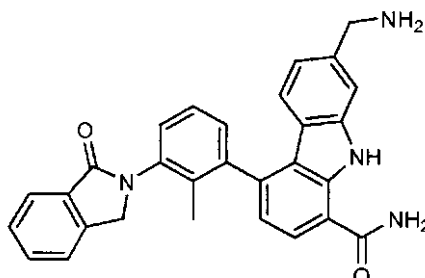
Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
31-5	Intermedio 30-3(a), Intermedio 50-15	5-(3-(5- <i>tert</i> -butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	522,3 (M+H) ⁺
31-6	Intermedio 30-3(a), Intermedio 50-14	5-(3-(6- <i>tert</i> -butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	522,3 (M+H) ⁺
31-7	Intermedio 30-3(a), Intermedio 50-19	5-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	484,2 (M+H) ⁺
31-8	Intermedio 30-3(a), Intermedio 50-18	2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	480,2 (M+H) ⁺
31-9	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-24	7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	475,0 (M+H) ⁺
31-10	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-27	4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	493,0 (M+H) ⁺
31-11	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-8	7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	458,0 (M+H-H ₂ O) ⁺
31-12	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	462,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
31-13	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-38	7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(4-oxo-6-(trifluorometoxi)quinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	541,0 (M+H-H ₂ O) ⁺
31-14	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-48	4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	475,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
31-15	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-54	7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	474,0 (M+H) ⁺
31-16	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-55	4-(3-(5-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	492,1 (M+H) ⁺
31-17	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-56	4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	492,1 (M+H) ⁺
31-18	Ejemplo 30-2, Intermedio 50-57	4-(3-(8-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	492,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 32-1Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una solución de 4-(2-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 30-1, 223 mg, 0,667 mmol) y TEA (0,279 ml, 2,001 mmol) en THF (8 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,104 ml, 1,334 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó y concentró para proporcionar metanosulfonato de (8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-il)metilo en bruto, en forma de una espuma vítrea de color amarillo (300 mg, pureza de aprox. 50 %). Una porción de este material (80 mg, 0,097 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), se trató con morfolina (84 mg, 0,970 mmol) y se calentó a 45 °C durante 3 días. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (9,6 mg, 23 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,94 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,52 - 7,58 (1 H, m), 7,48 - 7,52 (1 H, m), 7,33 - 7,39 (1 H, m), 7,30 (1 H, t, J = 9,0 Hz), 7,21 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 3,81 (2 H, s), 3,71 - 3,77 (4 H, m), 2,66 (4 H, s a). Espectro de masas m/z 404,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 32-1, usando la amina adecuada en lugar de morfolina.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
32-2	4-(2-fluorofenil)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	417,2 (M+H) ⁺
32-3	4-(2-fluorofenil)-7-(piperidin-1-ilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	402,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 33-1Preparación de 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

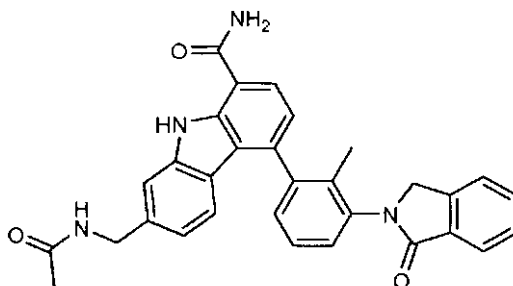
Etapas 1 Una suspensión de 4-bromo-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 30-2, 300 mg, 0,940 mmol) y TEA (0,262 ml, 1,880 mmol) en THF (9,4 ml) se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (0,077 ml, 0,987 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se trató con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-il)metilo en bruto, en forma de un sólido de color amarillo claro (390 mg, 89 %). Este material se suspendió en DMF (8,3 ml) y se trató con azida sódica (271 mg, 4,17 mmol). Después de agitarse durante una noche a ta, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 7-(azidometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto, en forma de un sólido de color amarillo claro (350 mg, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (1 H, s), 8,62 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,58 (1 H, s a), 7,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 4,63 (2 H, s).

Etapla 2 Una mezcla de 7-(azidometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (350 mg, 0,814 mmol), trifenilfosfina (427 mg, 1,627 mmol) y agua (18 μ l, 0,976 mmol) en THF (10 ml) se calentó a 70 °C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico 1 M. El pH de la fase acuosa se elevó a 8-9 con microgránulos de hidróxido sódico y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 7-(aminometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto en forma de una espuma vítrea de color amarillo (320 mg, 99 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (1 H, a), 8,47 - 8,55 (1 H, m), 8,19 (1 H, s a), 7,81 - 7,84 (1 H, m), 7,76 (1 H, s), 7,63 - 7,66 (1 H, m), 7,53 - 7,59 (2 H, m), 7,41 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 3,90 (2 H, s).

Etapla 3 Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 7-(aminometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto (320 mg, 0,805 mmol) y el Intermedio 50-4 (309 mg, 0,885 mmol) en 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto, en forma de un sólido de color amarillo claro (aprox. 50 % pura, 570 mg, 77 %). Una pequeña cantidad se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la sal de TFA. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (1 H, s), 8,11 (3 H, a), 7,98 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 - 7,74 (2 H, m), 7,62 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 7,57 (1 H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 7,8, 3,6 Hz), 7,44 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 6,96 - 7,08 (3 H, m), 4,78 - 5,00 (2 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 1,76 (3 H, s). Espectro de masas m/z 483,2 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 34-1

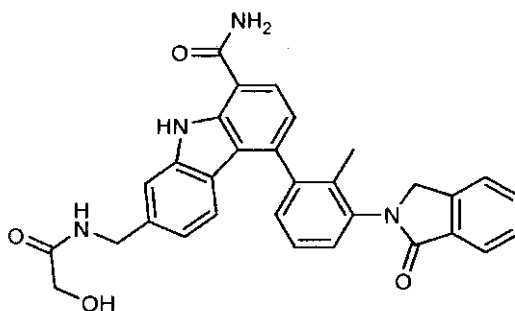
Preparación de 7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto (Ejemplo 33-1, 60 mg, 0,065 mmol) y TEA (23 μ l, 0,163 mmol) en THF (1,3 ml) se trató con anhídrido acético (7,4 μ l, 0,078 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron y el residuo se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (12 mg, 36 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,51 (1 H, s), 8,29 - 8,45 (1 H, m), 8,18 (1 H, s a), 8,01 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,69 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 7,60 - 7,65 (2 H, m), 7,57 (1 H, ddd, J = 7,9, 4,2, 4,0 Hz), 7,50 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 7,34 (1 H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 6,94 - 7,06 (2 H, m), 6,87 (1 H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 4,90 - 5,04 (2 H, m), 4,35 (2 H, t, J = 5,2 Hz), 1,89 (3 H, s), 1,84 (3 H, s). Espectro de masas m/z 503,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 34-2

Preparación de 7-((2-hidroxiacetamido)metil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto (Ejemplo 33-1, 25 mg, 0,054 mmol), ácido glicólico (8,26 mg, 0,109 mmol), HOAT (13,30 mg, 0,098 mmol) y EDC (20,81 mg, 0,109 mmol) en acetonitrilo-THF (2:1) (5 ml) se trató con DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron para proporcionar una suspensión acuosa, que se trató con NaHCO₃ (ac.). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 7-((2-hidroxiacetamido)metil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (17 mg, 59 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,49 (1 H, s), 8,22 - 8,28 (1 H,

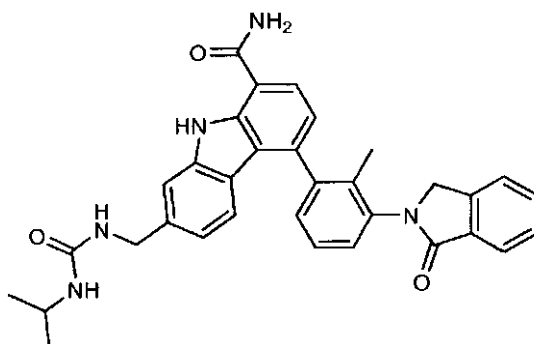
m), 8,17 (1 H, s a), 7,97 - 8,05 (1 H, m), 7,81 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,69 (2 H, d, J = 3,7 Hz), 7,54 - 7,66 (3 H, m), 7,42 - 7,54 (2 H, m), 7,28 - 7,38 (1 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,94 - 7,00 (1 H, m), 6,86 - 6,94 (1 H, m), 5,45 (1H, a), 4,88 - 5,05 (2 H, m), 4,33 - 4,48 (2 H, m), 3,88 (2 H, s), 1,83 (3 H, s). Espectro de masas m/z 519,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 34-1, usando anhídridos de ácido o cloruros de ácido adecuados.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
34-3	4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(pivalamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	545,3 (M+H) ⁺
34-4	7-(isobutiramidometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	531,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 35-1

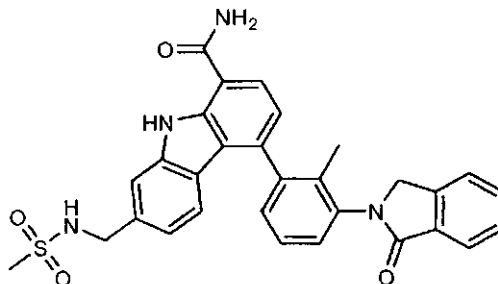
Preparación de 7-((3-isopropilureido)metil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 33-1, 30 mg, 0,065 mmol) y 2-isocianatopropano (0,019 ml, 0,195 mmol) en THF (3 ml) se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron y se repartieron entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 7-((3-isopropilureido)metil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (5,8 mg, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,84 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,53 - 7,63 (2 H, m), 7,38 - 7,51 (4 H, m), 7,30 (1 H, dd, J = 7,2, 1,7 Hz), 6,93 - 6,99 (2 H, m), 6,85 (1 H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 4,79 - 4,91 (2 H, m), 4,33 (2 H, s), 3,69 - 3,78 (1 H, m), 1,79 (3 H, s), 1,03 (6 H, d, J = 6,4 Hz). Espectro de masas m/z 546,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 36-1

Preparación de 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida

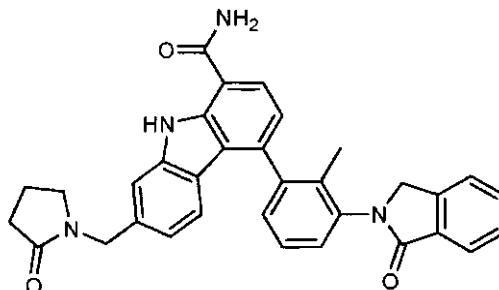


Una solución de 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 33-1, 60 mg, 0,065 mmol) y TEA (23 μl, 0,163 mmol) en THF (1,3 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (5,6 μl, 0,072 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron y se repartieron entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 40:60 de hexano-EtOAc a EtOAc) para proporcionar 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 18 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (1 H, s), 8,19 (1 H, s a), 8,02 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,73 (1 H,

s), 7,69 (2 H, d, J = 3,7 Hz), 7,61 - 7,65 (1 H, m), 7,54 - 7,61 (2 H, m), 7,51 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 7,35 (1 H, dd, J = 7,5, 1,1 Hz), 7,00 - 7,08 (2 H, m), 6,93 - 6,99 (1 H, m), 4,88 - 5,05 (2 H, m), 4,26 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 2,87 (3 H, s), 1,84 (3 H, s). Espectro de masas m/z 539,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 37-1

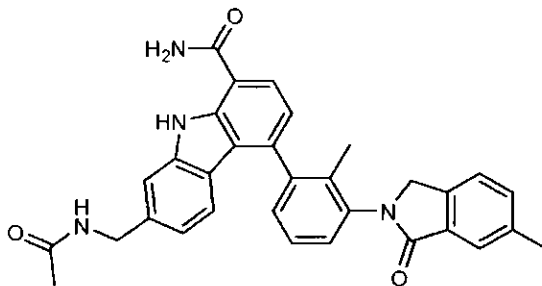
5 Preparación de 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 33-1, 80 mg, 0,087 mmol) en THF (3 ml) se trató con DIEA (0,030 ml, 0,174 mmol) y una solución de cloruro de 4-bromobutanoilo (10 µl, 0,087 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 35 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en THF (6 ml) y se trató con hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 24,32 mg, 0,608 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (2 mg, 3 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,44 (1 H, s), 8,11 (1 H, s a), 7,95 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,62 (2 H, d, J = 3,7 Hz), 7,46-7,57 (3 H, m), 7,42 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 7,23 - 7,29 (1 H, m), 6,90 - 6,99 (2 H, m), 6,74 (1 H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 4,79 - 5,00 (2 H, m), 4,25 - 4,51 (2 H, m), 3,11 - 3,22 (2 H, m), 2,19 - 2,29 (2 H, m), 1,80 - 1,93 (2 H, m), 1,77 (3 H, s). Espectro de masas m/z 529,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 38-1

20 Preparación de 7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Etapas 1 Una suspensión de 7-(aminometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada de acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 33-1, 168 mg, 0,528 mmol) y TEA (0,184 ml, 1,320 mmol) en THF (18 ml) se trató con anhídrido acético (0,080 ml, 0,845 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 7-(acetamidometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino. Espectro de masas m/z 359,9 (M+H)⁺.

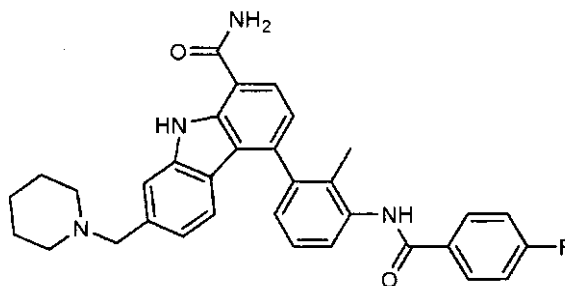
Etapas 2 Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 7-(acetamidometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (25 mg, 0,069 mmol) y el Intermedio 50-8 (30,3 mg, 0,083 mmol) en 7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, obtenida en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 52 %) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (1 H, s), 8,36 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 8,18 (1 H, s a), 8,01 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,54 - 7,66 (4 H, m), 7,49 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 7,33 (1 H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 6,93 - 7,07 (2 H, m), 6,87 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 4,83 - 4,99 (2 H, m), 4,27 - 4,43 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 1,89 (3 H, s), 1,83 (3 H, s). Espectro de masas m/z 517,2 (M+H)⁺.

35 Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 38-1 y procedimientos similares, usando el material de partida mostrado en lugar del Intermedio 50-8.

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
38-2	Intermedio 50-5	7-(acetamidometil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,2 (M+H) ⁺
38-3	Intermedio 50-27	7-(acetamidometil)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	534,1 (M+H) ⁺
38-4	Intermedio 50-24	7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	516,1 (M+H) ⁺
38-5	Intermedio 50-48	7-(acetamidometil)-4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	534,1 (M+H) ⁺
38-6	Intermedio 50-51	7-(acetamidometil)-4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	546,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 39-1

Preparación de 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(piperidin-1-ilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida

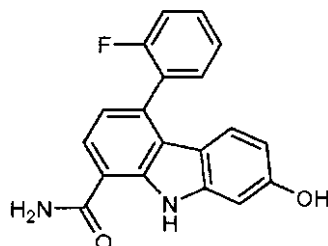


- 5 Etapa 1 Una solución de 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 31-4, 0,54 g, 1,155 mmol) en THF (38,5 ml) se trató con 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (peryodinado Dess-Martin, 0,784 g, 1,848 mmol) a ta y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se trituró con metanol y el sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar
- 10 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color naranja (458 mg, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (1 H, s), 10,16 (1 H, s), 10,03 (1 H, s), 8,23 - 8,32 (2 H, m), 8,05 - 8,14 (3 H, m), 7,60 (1 H, s a), 7,49 - 7,55 (1 H, m), 7,39 - 7,49 (2 H, m), 7,32 - 7,39 (2 H, m), 7,21 - 7,27 (1 H, m), 7,09 (2 H, t, J = 8,1 Hz), 1,88 (3 H, s). Espectro de masas m/z 466,3 (M+H)⁺.

- 15 Etapa 2 Una suspensión de 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida (30 mg, 0,064 mmol) en THF (3 ml) se trató con piperidina (16,46 mg, 0,193 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (34,1 mg, 0,161 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3,5 h, después se trató de nuevo con más cantidad de piperidina (16,5 mg, 0,193 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (20 mg). Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar
- 20 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(piperidin-1-ilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (14 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,06 (2 H, dd, J = 8,7, 5,4 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,52 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,44 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,18-7,31 (3 H, m), 7,07 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 6,96 - 7,02 (1 H, m), 3,96 (2 H, s), 2,72 - 2,88 (4 H, m), 1,99 (3 H, s), 1,63 - 1,75 (4 H, m), 1,48 - 1,60 (2 H, m). Espectro de masas m/z 535,2 (M+H)⁺.

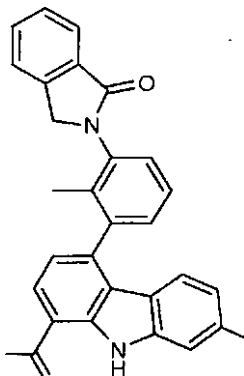
- 25 Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 39-1, usando la amina adecuada en lugar de piperidina.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
39-2	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(morfolinometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	537,1 (M+H) ⁺
39-3	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,1 (M+H) ⁺
39-4	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,1 (M+H) ⁺
39-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((2-hidroxiethylamino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	511,0 (M+H) ⁺
39-6	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((2-metoxiethylamino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	525,1 (M+H) ⁺
39-7	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(((RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	537,1 (M+H) ⁺
39-8	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(((2-hidroxiethyl)(metil)amino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	524,9 (M+H) ⁺
39-9	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(((RS)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	567,2 (M+H) ⁺
39-10	7-(ciclobutilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	507,3 (M+H) ⁺
39-11	7-(ciclopentilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	520,9 (M+H) ⁺
39-12	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(neopentilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida	522,9 (M+H) ⁺
39-13	7-(ciclopropilmetilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	506,8 (M+H) ⁺
39-14	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida	536,8 (M+H) ⁺
39-15	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida	546,8 (M+H) ⁺
39-16	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	563,9 (M+H) ⁺
39-17	7-(ciclopentilmetilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	534,9 (M+H) ⁺
39-18	7-(ciclohexilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	534,9 (M+H) ⁺

Ejemplo 40-1Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-9H-carbazol-1-carboxamida

- 5 **Etapla 1** Una solución de 4-(2-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 30-1, 147 mg, 0,440 mmol) en DCM (3 ml), acetonitrilo (5 ml) y THF (3 ml) se trató con 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (peryodinado Dess-Martin, 373 mg, 0,879 mmol). Después de 30 min a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó dos veces con sulfito sódico acuoso 1 M y salmuera, se secó y se concentró para dar 4-(2-fluorofenil)-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color castaño (pureza de aprox. 80 %, 163 mg, 87 %), usado sin purificación. Espectro de masas m/z 333,1 (M+H)⁺.
- 10 **Etapla 2** Una solución de 4-(2-fluorofenil)-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto (25,2 mg, 0,076 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (0,039 ml, 0,379 mmol) y ácido sulfúrico (0,020 ml, 0,379 mmol). Después de 1,5 h, se añadieron más cantidades de peróxido de hidrógeno (0,100 ml) y ácido sulfúrico (0,050 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después de 16 h, hidróxido sódico acuoso 1 M (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. El pH se ajustó a aprox. 4 y el disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo acuoso se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color castaño después de liofilización (5,1 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,81 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,45 - 7,64 (2 H, m), 7,21 - 7,42 (2 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 6,90 - 6,99 (2 H, m), 6,45 (1 H, dd, J = 8,58, 2,20 Hz). Espectro de masas m/z 321,0 (M+H)⁺.
- 15
- 20 El siguiente compuesto también se preparó usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 40-1, sustituyendo el Ejemplo 31-11 en lugar del Ejemplo 30-1 como material de partida:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
40-2	7-hidroxi-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1- carboxamida	462,0 (M+H) ⁺

Ejemplo 41-1Preparación de 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

- 25 **Etapla 1** Una solución parcial de 4-bromo-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 30-2, 1,00 g, 3,13 mmol) en THF (75 ml) se agitó a ta y se trató con 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (peryodinado Dess-Martin, 1,993 g, 4,70 mmol). Después de 45 min, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó con sulfito sódico acuoso al 5 %, NaHCO₃ (ac.), y salmuera, después se secó y se concentró. El residuo se trituró con metanol, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar
- 30 4-bromo-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo castaño (pureza de aprox. 85 %, 948 mg, 81 %) usado sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (1 H, s), 10,14 (1 H, s), 8,80 (1 H, d, J = R.1 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 0,9 Hz), 8,28 (1 H, s a), 7,97 (1 H, d, J = R.1 Hz), 7,83 (1 H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,64 (1 H, s a), 7,54 (1 H, d,

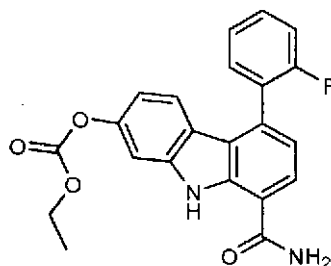
J = 8,1 Hz). Espectro de masas m/z 317, 319 (M+H)⁺.

Etapa 2 Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 4-bromo-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida (75 mg, 0,236 25 mmol) y 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 50-4, 83 mg, 0,236 mmol) en 7-formil-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo de color gris-verde (pureza de aprox. 90 %, 97 mg, 89 %), usado sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 460,2 (M+H)⁺.

Etapa 3 Una suspensión de 7-formil-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (30 mg, 0,052 mmol) en metanol (1 ml) se trató con ácido sulfúrico (4,2 µl, 0,078 mmol) seguido de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (0,032 ml, 0,313 mmol) y se agitó a ta durante 23 h. La mezcla se trató con hidróxido sódico acuoso 1 M (200 µl) y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo castaño (3,6 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,90 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 - 7,76 (2 H, m), 7,48 - 7,63 (3 H, m), 7,42 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,03 35 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,92 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,54 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 4,97 (2 H, s), 1,94 (3 H, s). Espectro de masas m/z 448,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 42-1

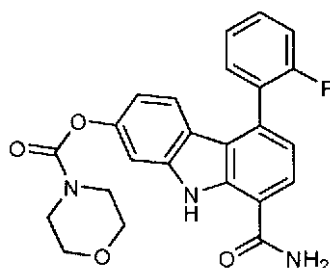
Preparación de etil carbonato de 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilo



Se añadió cloroformiato de etilo (8,19 mg, 0,075 mmol) a una solución de 4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 40-1, 18,6 mg, 0,058 mmol) en piridina (1 ml). Después de 17 h, se añadió más cantidad de cloroformiato de etilo (8,19 mg, 0,075 mmol). Después de 5 h más, se añadió más cantidad de cloroformiato de etilo (0,05 ml). Después de 15 h más, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar etil carbonato de 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilo en forma de un sólido de color blanco (7,0 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformio-d) δ 10,44 (1 H, s a), 7,62 (1 H, dd, J = 7,92, 1,98 Hz), 7,41 - 7,57 (2 H, m), 7,20 - 7,40 (4 H, m), 7,16 (1H, dd, J = 7,81, 1,65 Hz), 6,79 - 6,92 (1 H, m), 6,60 (2 H, s a), 4,34 (2 H, c, J = 7,26 Hz), 1,41 (3 H, t, J = 7,15 Hz). Espectro de masas m/z 393,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 43-1

Preparación de morfolin-4-carboxilato de 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilo

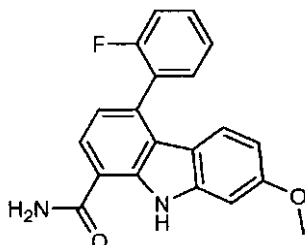


Se añadió cloruro de morfolin-4-carbonilo (11,29 mg, 0,075 mmol) a una solución de 4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 40-1, 18,6 mg, 0,058 mmol) en piridina (1 ml). Después de 22 h a ta, se añadió más cantidad de cloruro de morfolin-4-carbonilo (11,29 mg, 0,075 mmol). Después de 15 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar morfolin-4-carboxilato de 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilo en forma de un sólido de color blanco (7,9 mg, 27 %). RMN ¹H (400

MHz, cloroformo-d) δ 9,94 (1 H, s a), 7,41 - 7,65 (3 H, m), 7,33 (2 H, t, J = 8,14 Hz), 7,20 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 6,92 - 7,15 (4 H, m), 6,73 (1 H, dd, J = 8,58, 1,98 Hz), 3,80 (4 H, t, J = 4,62 Hz), 3,67 - 3,76 (2 H, m), 3,62 (2 H, s a). Espectro de masas m/z 434,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 44-1

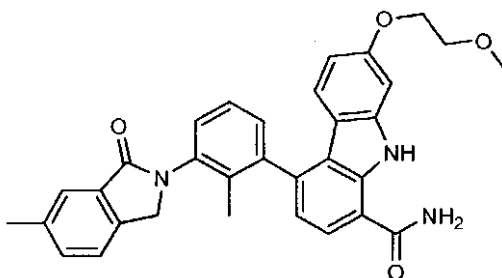
5 Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-metoxi-9H-carbazol-1-carboxamida



Se añadieron carbonato potásico (25,1 mg, 0,182 mmol) y yodometano (4,9 μ l, 0,079 mmol) a una solución de 4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 40-1, 19,4 mg, 0,061 mmol) en DMSO (1 ml) y la mezcla se agitó a ta. Después de 17 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml), agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-metoxi-9H-carbazol-1-carboxamida (1,9 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,39 (1 H, s a), 7,58 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,44 - 7,55 (2 H, m), 7,28 - 7,39 (2 H, m), 7,07 - 7,22 (2 H, m), 7,00 (1 H, d, J = 2,20 Hz), 6,65 (1 H, dd, J = 8,80, 2,42 Hz), 6,57 (2 H, s a), 3,88 (3 H, s). Espectro de masas m/z 335,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 44-2

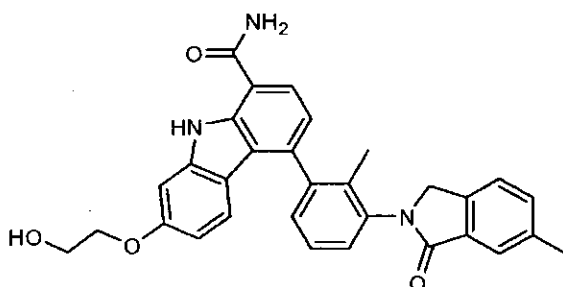
Preparación de 7-(2-metoxietoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una mezcla de 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 40-2, 30 mg, 0,065 mmol) y carbonato potásico (18 mg, 0,130 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a ta durante 30 min, después se trató con 1-bromo-2-metoxietano (14 mg, 0,098 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(2-metoxietoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (12,5 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (1 H, s), 8,17 (1 H, s a), 7,95 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,54 - 7,64 (3 H, m), 7,49 (3 H, t, J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,38 (2 H, m), 7,00 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1 H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 4,91 (2 H, d, J = 3,3 Hz), 4,12 (2 H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 3,63 - 3,75 (2 H, m), 3,33 (3 H, s), 2,44 (3 H, s), 1,83 (3 H, s). Espectro de masas m/z 520,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 44-3

Preparación de 7-(2-hidroxietoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

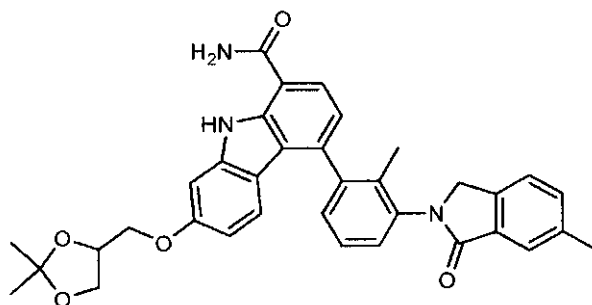


Una mezcla de 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 40-2, 30 mg, 0,065 mmol) y carbonato potásico (36 mg, 0,260 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a ta durante 30 min, después se trató con (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (62,2 mg, 0,260 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, el filtrado se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1 ml) y la solución se agitó a ta durante una noche.

La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(2-hidroxietoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (16,5 mg, 45 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (1 H, s), 8,17 (1 H, s a), 7,94 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,53 - 7,65 (3 H, m), 7,49 (3 H, t, J = 7,8 Hz), 7,27 - 7,39 (2 H, m), 6,99 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1 H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 4,75 - 4,98 (3 H, m), 3,95 - 4,07 (2 H, m), 3,69 - 3,80 (2 H, m), 2,44 (3 H, s). Espectro de masas m/z 506,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 44-4

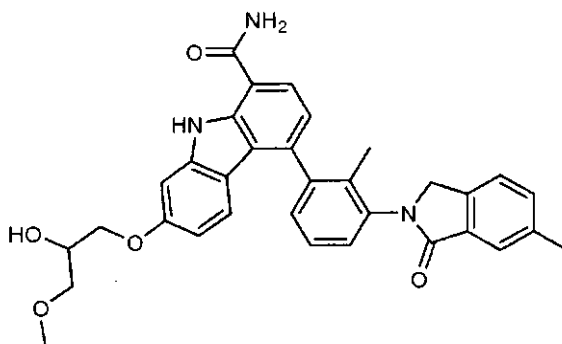
Preparación de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida racémica

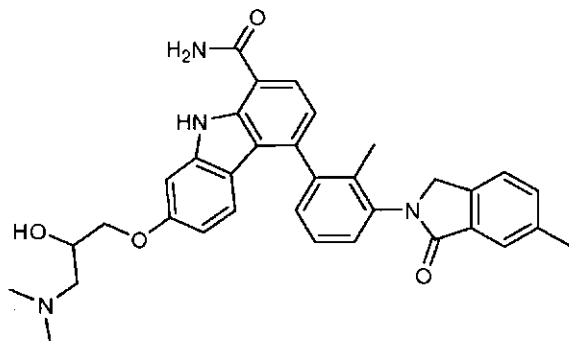


Una mezcla de 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 40-2, 50 mg, 0,108 mmol) y carbonato potásico (30 mg, 0,217 mmol) en DMF (1,7 ml) se agitó a ta durante 30 min, después se trató con 4-metilbencenosulfonato de (4,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)metil racémico (46,5 mg, 0,163 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 50:50 a 80:20 de EtOAc-hexano) para proporcionar 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida racémica en forma de un sólido de color amarillo claro (30 mg, 48 %). Espectro de masas m/z 576,1 (M+H)⁺.

Ejemplos 44-5 y 44-6

Preparación de 7-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida y 7-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida





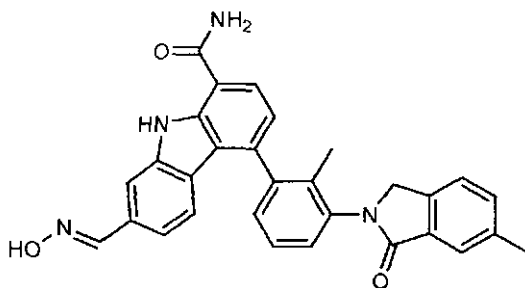
Una mezcla de 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 40-2, 30 mg, 0,065 mmol) y carbonato potásico (36 mg, 0,260 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a ta durante 30 min, después se trató con 2-(bromometil)oxirano (27 mg, 0,195 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3,5 h, se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se trató con metanol, se agitó a ta durante 2 h, después se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 44-5, 4,7 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,83 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 7,46 - 7,52 (4 H, m), 7,38 - 7,45 (1 H, m), 7,04 - 7,12 (2 H, m), 6,99 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,70 (1 H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 4,86 (2 H, d, J = 1,8 Hz), 4,03 - 4,22 (3 H, m), 3,53 - 3,65 (2 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,50 (3 H, s), 1,93 (3 H, s). Espectro de masas m/z 550,1 (M+H)⁺. También se aisló 7-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 44-6, 2,0 mg, 5 %). Espectro de masas m/z 563,1 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 44-2:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
44-7	7-(2-fluoroetoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	508,1 (M+H) ⁺
44-8	7-(2-hidroxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	520,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 45-1

Preparación de (E)-7-((hidroxiimino)metil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



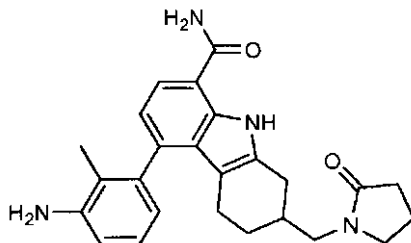
Etapas 1 Una mezcla de 4-bromo-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada de acuerdo con Etapa 1 del Ejemplo 41-1, 200 mg, 0,631 mmol) y sal de ácido clorhídrico de hidroxilamina (65,7 mg, 0,946 mmol) en etanol (3 ml) se trató con carbonato sódico acuoso 2 M (0,236 ml, 0,473 mmol) y se calentó a 80-90 °C. Después de 17,5 h, la mezcla se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se concentró, el residuo se trituró con metanol y el precipitado se recogió por filtración, se aclaró con metanol y se secó para proporcionar (E)-4-bromo-7-((hidroxiimino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color gris-castaño (110 mg, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (1 H, s), 11,33 (1 H, s), 8,65 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1 H, s), 8,28 (1 H, s a), 8,09 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1 H, s a), 7,58 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 8,1 Hz). Espectro de masas m/z 332, 334 (M+H)⁺.

Etapas 2 Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, (E)-4-bromo-7-((hidroxiimino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (82 mg, 0,247 mmol) y 6-metil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 50-8, 90 mg, 0,247 mmol) se convirtieron en (E)-7-((hidroxiimino)metil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-

2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color rosa pálido (52 mg, 40 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,20 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,82 (1 H, s), 7,70 (1 H, s), 7,49 - 7,59 (4 H, m), 7,43 (1 H, dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 7,31 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz), 7,11 (2 H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,92 (2 H, s), 2,50 (3 H, s), 1,92 (3 H, s). Espectro de masas m/z 489,3 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 46-1

Preparación de 5-(3-amino-2-metilfenil)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



Etapa 1 Una solución de ácido 5-bromo-8-carbamoyl-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico (Intermedio 49-3, 2 g, 5,93 mmol) y TEA (2,067 ml, 14,83 mmol) en THF (20 ml) se trató con cloroformato de isobutilo (0,810 g, 5,93 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min, después se trató con una solución de N,O-dimetilhidroxilamina sal de ácido clorhídrico (0,579 g, 5,93 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secó y se concentró. El residuo se trituró con DCM para proporcionar 5-bromo-N²-metoxi-N²-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (1,73 g, 77 %). Espectro de masas m/z 380, 382 (M+H) $^+$.

Etapa 2 Una suspensión de 5-bromo-N²-metoxi-N²-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (1,73 g, 4,55 mmol) en THF (40 ml) se trató en porciones con hidruro de litio y aluminio (0,259 g, 6,82 mmol) durante 30 min a 0 °C. Después de 20 min, se añadió en porciones más cantidad de hidruro de litio y aluminio (120 mg), y la mezcla se agitó a ta durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con ácido clorhídrico 0,5 M, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) y agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 5-bromo-2-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (1,31 g, 90 %), usado sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 321, 323 (M+H) $^+$.

Etapa 3 Una solución de 5-bromo-2-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en bruto (1 g, 3,11 mmol) en DCM (20 ml) se trató con acetato amónico (3,60 g, 46,7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,990 g, 4,67 mmol) a ta y se agitó durante 10 min. Se añadió THF (2 ml) para intentar disolver el material de partida, pero no se observó ninguna reacción tras 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (10 ml). Se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (500 mg) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se trató con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 2-(aminometil)-5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 13 %), usado sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 322, 324 (M+H) $^+$.

Etapa 4 Una suspensión de 2-(aminometil)-5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (130 mg, 0,403 mmol) y TEA (0,067 ml, 0,484 mmol) en THF (2 ml) se trató con cloruro de 4-bromobutanóilo (74,8 mg, 0,403 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 min, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc) para proporcionar 5-bromo-2-((4-bromobutanamido)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 42 %). Espectro de masas m/z 470, 472, 474 (M+H) $^+$.

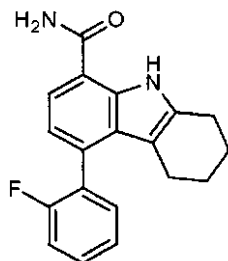
Etapa 5 Una solución de 5-bromo-2-((4-bromobutanamido)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (80 mg, 0,170 mmol) en DMF (1 ml) se trató con NaH (al 60 % en aceite mineral, prelavado con hexano, 34 mg, 0,849 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hidróxido de amonio acuoso al 5 % metanol-DCM) para proporcionar 5-bromo-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro, usado sin purificación adicional (40 mg, 60 %). Espectro de masas m/z 390, 392 (M+H) $^+$.

Etapa 6 Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 5-bromo-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (40 mg, 0,102 mmol) y el Intermedio 50-1 (22,5 mg, 0,102 mmol) en 5-(3-amino-2-metilfenil)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (2 mg, 5 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,51 - 7,56 (1 H, m), 6,94 - 7,01 (1 H, m), 6,72 - 6,81 (2 H, m), 6,57 (1 H, t, $J = 6,59$ Hz), 3,44 - 3,53 (2 H, m), 3,28 - 3,32 (7 H, m), 2,84 (1 H, dd, $J = 16,70, 4,83$ Hz), 2,36 - 2,50 (3 H, m), 2,11 - 2,22 (1 H, m), 1,96 - 2,10 (4 H, m), 1,77 - 1,85 (3 H, m), 1,65 (1 H, sext.), 1,20 - 1,37 (2 H, m).

Espectro de masas m/z 417,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 47-1

Preparación de 5-(2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



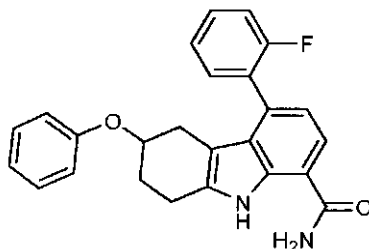
5 Etapa 1 Una mezcla de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (3,06 g, 13,3 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (2,23 g, 16,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,54 g, 1,33 mmol) y carbonato sódico acuoso 1 M (16,6 ml, 16,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (66,5 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de una capa de Celite y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 90:10 de hexano-EtOAc) para proporcionar 3-amino-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (2,63 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,90 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 5,83 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H). Espectro de masas m/z 246,1 (M+H)⁺.

10 Etapa 2 Una solución de 3-amino-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (0,425 g, 1,73 mmol) en hidróxido sódico acuoso 1 M (6,9 ml, 6,9 mmol) y THF (3,5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró casi a sequedad. Se añadió ácido clorhídrico 6 M (0,1 ml) a la solución a 0 °C y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar ácido 3-amino-2'-fluorobifenil-4-carboxílico (0,33R g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87, d, 8,25, 1H), 7,50 (t, J = 7,97, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 2H), 6,92 (s a, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d, J = 7,70, 1H). Espectro de masas m/z 232,1 (M+H)⁺.

20 Etapa 3 Una solución de ácido 3-amino-2'-fluorobifenil-4-carboxílico (0,104 g, 0,452 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1,13 ml) a -10 °C se trató con una solución de nitrito sódico (0,037 g, 0,542 mmol) en agua (1,13 ml). La mezcla se mantuvo a aprox. 0 °C durante 30 min, después se trató con una solución fría de cloruro de estaño (II) dihidrato (0,306 g, 1,355 mmol) en agua (1,13 ml) mientras se mantenía la temperatura entre 0-3 °C. La mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó para dar ácido 2'-fluoro-3-hidrazinilbifenil-4-carboxílico en forma de la sal de ácido clorhídrico (0,068 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 1H), 7,19-7,33 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,25 Hz, 1H). Espectro de masas m/z 247,1 (M+H)⁺.

30 Etapa 4 Una solución de ácido 2'-fluoro-3-hidrazinilbifenil-4-carboxílico (0,306 g, 1,24 mmol) y ciclohexanona (0,183 g, 1,86 mmol) en ácido acético (6,2 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y DCM para dar ácido 5-(2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (0,132 g) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de hexano a 50:50 de EtOAc-hexano) para dar más cantidad de producto (0,029 g, 41 % en total). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,15, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 6,87 (d, J = 7,15, 1H), 2,67-2,82 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 2H), 1,65-1,81 (m, 2H), 1,44-1,63 (m, 2H). Espectro de masas m/z 310,1 (M+H)⁺.

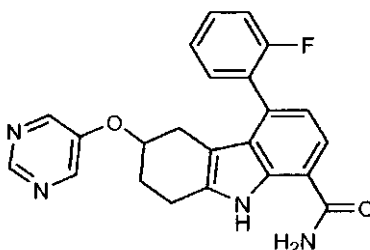
35 Etapa 5 Una solución de ácido 5-(2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (0,097 g, 0,314 mmol), EDC (0,072 g, 0,376 mmol) y HOBT (0,058 g, 0,376 mmol) en THF (2,5 ml) y DCM (0,6 ml) se trató con hidróxido de amonio acuoso al 28 % (0,073 ml, 1,88 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron más cantidades de EDC (0,072 g, 0,376 mmol), HOBT (0,058 g, 0,376 mmol) e hidróxido de amonio acuoso al 28 % (0,073 ml, 1,88 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La mezcla se enfrió a ta, se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a 98:2 de DCM-metanol) para dar 5-(2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (0,030 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Espectro de masas m/z 309,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 47-2Preparación de 5-(2-fluorofenil)-3-fenoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

5 Etapla 1 Una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1,00 g, 6,32 mmol), fenol (0,714 g, 7,59 mmol) y trifenilfosfina (1,824 g, 6,95 mmol) en DCM (21,07 ml) se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (1,48 ml, 7,59 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 días. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de hexano a 80:20 de hexano-EtOAc). El producto en bruto se disolvió en EtOAc y la solución se lavó dos veces con hidróxido sódico acuoso 1 M y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 8-fenoxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decano en forma de un líquido incoloro (0,468 g, 32 %). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,16 - 7,24 (2 H, m), 6,81 - 6,89 (3 H, m), 4,30 - 4,38 (1 H, m), 3,85 - 3,93 (4 H, m), 1,80 - 1,90 (6 H, m), 1,50 - 1,59 (2 H, m).

15 Etapla 2 Una solución de 8-fenoxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (0,460 g, 1,963 mmol) en THF (5,0 ml) y ácido clorhídrico 3 M (5 ml) se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 4-fenoxiciclohexanona en forma de un aceite incoloro (0,344 g, 92 %). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,22 - 7,27 (2 H, m), 6,87 - 6,94 (3 H, m), 4,62 - 4,66 (1 H, m), 2,59 - 2,68 (2 H, m), 2,19 - 2,30 (4 H, m), 1,96 - 2,04 (2 H, m). Espectro de masas m/z 191,1 (M+H)⁺.

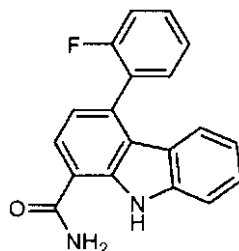
20 Etapla 3 Usando los procedimientos del Ejemplo 47-1, Etapas 4 y 5, se convirtió 4-fenoxiciclohexanona en 5-(2-fluorofenil)-3-fenoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida con un rendimiento total del 2,1 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (1 H, s), 8,13 (1 H, s a), 7,71 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 7,26 - 7,53 (7 H, m), 6,89 - 6,97 (4 H, m), 4,65 - 4,78 (1 H, m), 2,95 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 2,48 (1 H, dd, J = 15,4, 3,8 Hz), 2,24 - 2,41 (1 H, m), 2,13 (1 H, s a), 1,91 - 2,04 (1 H, m). Espectro de masas m/z 401,2 (M+H)⁺.

Intermedio 47-3 (a)Preparación de 5-(2-fluorofenil)-3-(pirimidin-5-iloxi)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

25 Etapla 1 Usando el procedimiento el Ejemplo 47-1, Etapa 4, se convirtieron ácido 2'-fluoro-3-hidrazinilbifenil-4-carboxílico (0,190 g, 0,770 mmol) y 4-hidroxiciclohexanona (0,132 g, 1,154 mmol) en ácido 5-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro (0,089 g, 36 %). Espectro de masas m/z 326,1 (M+H)⁺.

30 Etapla 2 Una solución de ácido 5-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (0,069 g, 0,213 mmol) en DMF (1,07 ml) se trató con cloruro de amonio (0,023 g, 0,427 mmol), HOAT (0,058 g, 0,427 mmol), EDC (0,082 g, 0,427 mmol) y DIEA (0,149 ml, 0,853 mmol) y se agitó durante un fin de semana. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con ácido clorhídrico al 5 %, NaHCO₃ (ac.), salmuera y cloruro sódico acuoso al 10 %, se secó y se concentró para dar 5-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de una espuma de color amarillo claro (0,045 g, 65 %). Espectro de masas m/z 325,1 (M+H)⁺.

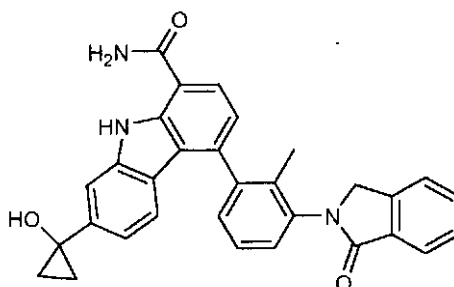
35 Etapla 3 Usando el procedimiento el Ejemplo 47-2, Etapa 1, se convirtieron 5-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (0,099 g, 0,306 mmol) y pirimidin-5-ol (0,035 g, 0,368 mmol) en 5-(2-fluorofenil)-3-(pirimidin-5-iloxi)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de una espuma de color amarillo clara (0,054 g, 34 %). Espectro de masas m/z 403,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 48-1Preparación de 4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

- 5 Una solución de 5-(2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Ejemplo 47-1, 0,024 g, 0,078 mmol) en tolueno (0,39 ml) se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,039 g, 0,171 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 4 h, la mezcla se enfrió a ta. El sólido se retiró por filtración y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró, se diluyó con metanol y se sometió a HPLC preparativa. El efluente que contenía el producto se trató con NaHCO₃ (ac.) y se concentró. El residuo se extrajo tres veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (0,0045 g, 19 %) en forma de un sólido de color castaño claro. Espectro de masas m/z 305,0 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 48-1.

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
48-2	Ejemplo 47-2	4-(2-fluorofenil)-6-fenoxi-9H-carbazol-1-carboxamida	397,0 (M+H) ⁺
48-3	Intermedio 47-3(a)	4-(2-fluorofenil)-6-(pirimidin-5-iloxi)-9H-carbazol-1-carboxamida	399,0 (M+H) ⁺
48-4	Ejemplo 24-15	4-(2,6-difluorofenil)-N ⁷ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	450,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 49-1Preparación de 7-(1-hidrox ciclopropil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

- 15 Etapa 1 Una solución de 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 48-1, 0,275 g, 0,761 mmol) se trató con isopropóxido de titanio (IV) (0,31 ml, 1,07 mmol), seguido de cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 3,81 ml, 7,61 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se enfrió sobre hielo y se trató con agua (10 ml). Después de 30 min, el sólido se retiró por filtración y se enjuagó con éter (150 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 4-bromo-7-(1-hidrox ciclopropil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (0,220 g, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (1 H, s), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1 H, s a), 7,84 - 7,89 (2 H, m), 7,61 (1 H, s a), 7,45 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 6,11 (1 H, s), 1,21 - 1,27 (2 H, m), 1,06 - 1,11 (2 H, m).

- 25 Etapa 2 Una solución de 4-bromo-7-(1-hidrox ciclopropil)-9H-carbazol-1-carboxamida (0,151 g, 0,436 mmol), *tert*-butilclorodimetilsilano (0,079 g, 0,524 mmol) e imidazol (0,074 g, 1,091 mmol) en DMF (2,2 ml) se agitó a ta durante 18 h. Se añadieron más cantidades de *tert*-butilclorodimetilsilano (0,079 g, 0,524 mmol) e imidazol (0,074 g, 1,091 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó siete veces con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo

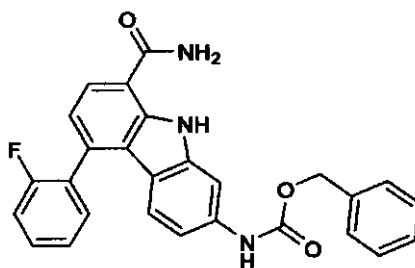
con un gradiente de 90:10 a 50:50 hexano-EtOAc) para dar 4-bromo-7-(1-(*terc*-butildimetilsililo)ciclopropil)-9H-carbazol-1-carboxamida (0,144 g, 67 %).

Etapa 3 Usando el procedimiento el Ejemplo 31-1, se convirtieron 4-bromo-7-(1-(*terc*-butildimetilsililo)ciclopropil)-9H-carbazol-1-carboxamida (0,059 g, 0,129 mmol) y 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 50-4, 0,054 g, 0,154 mmol) en 7-(1-(*terc*-butildimetilsililo)ciclopropil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (0,048 g, 60 %).

Etapa 4 Una solución de 7-(1-(*terc*-butildimetilsililo)ciclopropil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (0,039 g, 0,065 mmol) en THF (0,66 ml) se trató con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en THF, 0,098 ml, 0,098 mmol). Después de 10 min, la mezcla se combinó con una mezcla de reacción idéntica realizada a un 22 % de la escala descrita, y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se trataron con NaHCO₃ (ac.) y se concentraron parcialmente. El residuo acuoso se extrajo tres veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 7-(1-hidroxi-ciclopropil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (23,3 mg, 60 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (1 H, s), 8,18 (1 H, s a), 7,98 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,72 (1 H, s), 7,68 (2 H, d, J = 3,8 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,56 (1 H, ddd, J = 7,8, 4,1, 4,0 Hz), 7,49 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 5,95 (1 H, s), 4,90 - 5,02 (2 H, m), 1,84 (3 H, s), 1,07 - 1,15 (2 H, m), 0,91 - 1,00 (2 H, m). Espectro de masas m/z 488,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 50-1

Preparación 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo



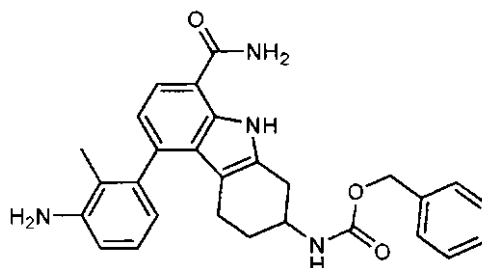
Una suspensión de ácido 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxílico (Ejemplo 23-2, 320 mg, 0,919 mmol) y tamices moleculares 4Å (60 mg) en 1,4-dioxano (15 ml) a 50 °C se trató con TEA (0,316 ml, 2,269 mmol) y difenilfosforilazida (0,491 ml, 2,269 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h, seguido de la adición de fenilmetanol (0,951 ml, 9,19 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 35:65 de hexano-EtOAc). El residuo después de concentración, se suspendió en hexano y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanquecino (400 mg, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,45 - 7,64 (m, 3 H) 7,32 - 7,46 (m, 7 H) 7,03 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,87 - 6,98 (m, 2 H) 5,15 (s, 2 H). Espectro de masas m/z 454,1 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos/Intermedios también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 50-1.

Ejemplo/Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
Intermedio 50-2(a)	Intermedio 23-3	8-carbamoil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo	476,1 (M+H) ⁺
50-3	Intermedio 49-1	5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo	438, 440 (M+H) ⁺
Intermedio 50-4(a)	Intermedio 49-3	5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo	442, 444 (M+H) ⁺

Ejemplo 51-1

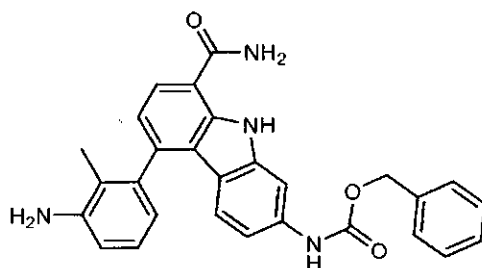
Preparación de 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo



Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 5-bromo-8-carbamoil-2,3,4-
 5 9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo (Intermedio 50-4(a), 300 mg, 0,678 mmol) y
 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Intermedio 50-1, 237 mg, 1,017 mmol) en
 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo, sal de TFA, aislada en
 forma de un sólido de color blanco después de purificación por HPLC preparativa (60 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz,
 10 metanol-d₄) δ 7,63 (1 H, dd, J = 7,7, 2,9 Hz), 7,18 - 7,46 (8 H, m), 6,82 (1 H, dd, J = 7,5, 2,8 Hz), 5,10 (2 H, s), 3,90 (1
 H, s a), 3,14 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 2,72 (1 H, s a), 1,77 - 2,19 (6 H, m), 1,51 - 1,68 (1 H, m). Espectro de masas m/z 469,3
 (M+H)⁺.

Ejemplo 51-2

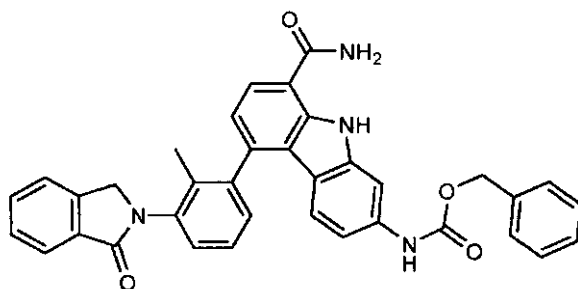
Preparación 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo



Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo
 15 (Ejemplo 50-3, 1,00 g, 2,28 mmol) y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Intermedio 50-1, 638
 mg, 2,74 mmol) en 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo aislado en forma de un
 sólido de color blanquecino después de trituración en metanol (pureza de aprox. 80-85 %, 860 mg, 65 %). Una porción
 se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (1 H, s), 9,81
 20 (1 H, s), 8,13 (1 H, s a), 7,95 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,29 - 7,51 (6 H, m), 7,25 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,16 (1 H,
 d, J = 7,5 Hz), 6,81 - 6,96 (3 H, m), 6,65 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 5,14 (2 H, s), 1,83 (3 H, s). Espectro de masas m/z 465,1
 (M+H)⁺.

Ejemplo 51-3

Preparación de 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo



Usando el procedimiento el Ejemplo 31-1, se convirtieron 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo
 25 (Ejemplo 50-3, 400 mg, 0,913 mmol) y 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isindolin-1-ona
 (Intermedio 50-4, 414 mg, 1,19 mmol) en 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-
 carbazol-2-ilcarbamato de bencilo, en forma de un sólido de color blanco (pureza del 90 %, 530 mg, 90 %). RMN ¹H

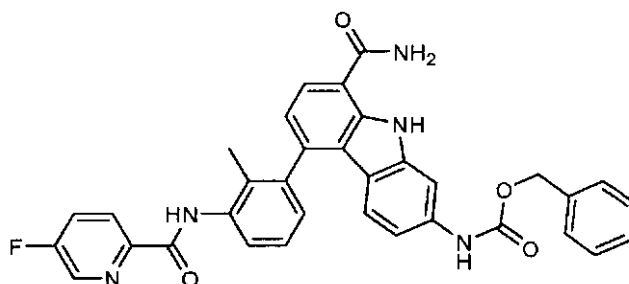
(400 MHz, cloroformo- d) δ 10,58 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,85 (1 H, s a), 7,61 (2 H, d, J = 7,47 Hz), 7,54 (2 H, d, J = 4,83 Hz), 7,33 - 7,45 (7 H, m), 7,06 (2 H, dd, J = 12,52, 8,13 Hz), 6,93 (1 H, s), 6,84 - 6,88 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,82 (2 H, s), 1,94 (3 H, s). Espectro de masas m/z 581,3 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto también se preparó usando procedimientos demostrados en el Ejemplo 51-3, usando el Intermedio 50-15 en lugar del Intermedio 50-4.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
51-4	5-(3-(5- <i>terc</i> -butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo	637,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 52-1

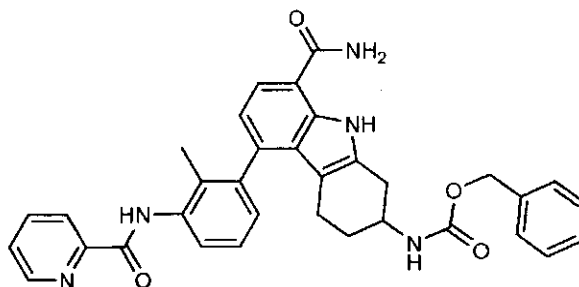
Preparación de 8-carbamoil-5-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo



Una mezcla de 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 51-2, 100 mg, 0,215 mmol), ácido 5-fluoropicolínico (45,6 mg, 0,323 mmol), HOAT (44,0 mg, 0,323 mmol) y EDC (83 mg, 0,431 mmol) en DCM-THF (80:20, 12 ml) se trató con DIEA (0,150 ml, 0,861 mmol) y la solución se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8-carbamoil-5-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 36 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (1 H, s), 10,41 (1 H, s), 9,83 (1 H, s), 8,74 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 8,27 (1 H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 8,09 - 8,21 (1 H, m), 7,96-8,03 (2 H, m), 7,94 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,29 - 7,51 (7 H, m), 7,15-7,21 (1 H, m), 6,91 - 6,98 (2 H, m), 6,79 (1 H, d, J = 8,8 Hz); 5,16 (2 H, s), 1,96 (3 H, s). Espectro de masas m/z 588,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 52-2

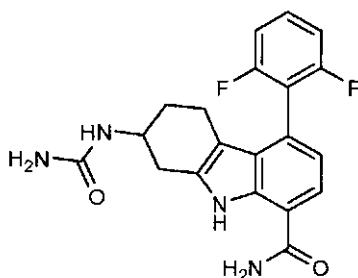
Preparación de 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo



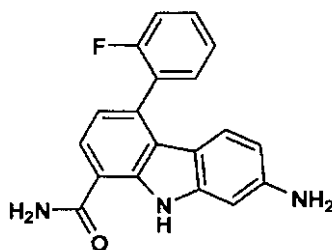
Una solución de 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo, sal de TFA (Ejemplo 51-1, 55 mg, 0,094 mmol), TEA (0,066 ml, 0,472 mmol) y sal de ácido clorhídrico de cloruro de picolinóilo (50,4 mg, 0,283 mmol) en DCM (8 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo, aislado en forma de la sal TFA, en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,59 (1 H, t, J = 4,8 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 - 7,99 (1 H, m), 7,85 (1 H, dd, J = 9,9, 8,1 Hz), 7,50 (2 H, dd, J = 7,7, 2,0 Hz), 7,11 - 7,32 (6 H, m), 7,01 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 4,96 (2 H, s), 3,68 - 3,87 (1 H, m), 2,96-3,10 (1 H, m), 2,49 - 2,66 (1 H, m), 1,82 - 2,11 (5 H, m), 1,73 (1 H, s a), 1,34 - 1,62 (1 H, m). Espectro de masas m/z 575,1 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 52-1 y 52-2, usando el ácido carboxílico o cloruro de ácido carboxílico adecuado.

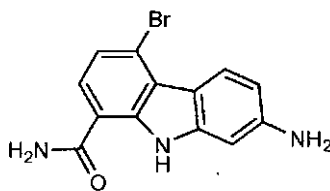
Ejemplo/Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
52-3	8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo	585,4 (M-H) ⁻
52-4	8-carbamoil-5-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo (preparado en forma de la sal TFA)	570,0 (M+H) ⁺
Intermedio 52-5	8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo	591,3 (M+H) ⁺
Intermedio 52-6	8-carbamoil-5-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo	573,4 (M+H) ⁺

Ejemplo 53-1Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-2-ureido-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

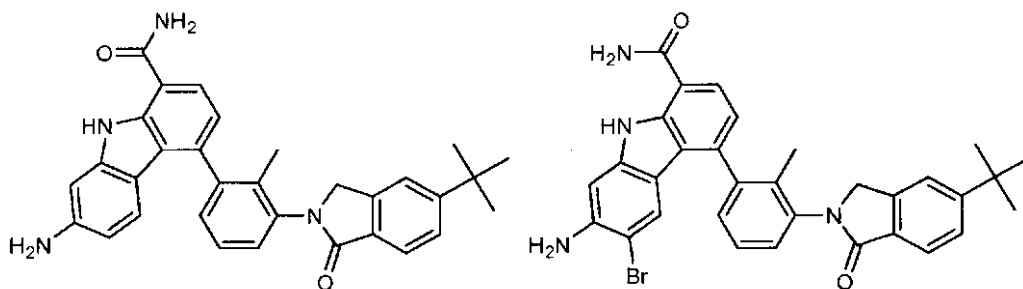
Una solución de ácido 8-carbamoil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico (Intermedio 23-3, 30 mg, 0,081 mmol), fosforazidato de difenilo (55,7 mg, 0,203 mmol) y TEA (0,028 ml, 0,203 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se enfrió con hidróxido de amonio acuoso al 28 % (2 ml). Después de 20 min, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 5-(2,6-difluorofenil)-2-ureido-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,60 - 1,72 (m, 1 H) 1,79-1,89 (m, 1 H) 2,13 - 2,32 (m, 2 H) 2,68 (dd, J = 16,48, 7,25 Hz, 1 H) 3,13 (dd, J = 16,70, 5,27 Hz, 1 H) 3,98 - 4,09 (m, J = 6,15 Hz, 1 H) 4,58 (s, 1 H) 6,91 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,05 (t, J = 8,13 Hz, 2 H) 7,38 - 7,50 (m, 1 H) 7,60 (d, J = 7,91 Hz, 1 H). Espectro de masas m/z 385,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 54-1Preparación de 7-amino-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una mezcla de 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 50-1, 400 mg, 0,882 mmol), paladio al 10 % sobre carbón (94 mg, 0,088 mmol) y formiato amónico (334 mg, 5,29 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con metanol y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró para dar 7-amino-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,78 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 2,01 Hz, 2 H) 7,35 - 7,47 (m, 3 H) 6,93 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 6,72 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,24 (dd, J = 8,41, 1,88 Hz, 1 H) 5,22 (s, 2 H). Espectro de masas m/z 320,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 54-2Preparación de 7-amino-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida

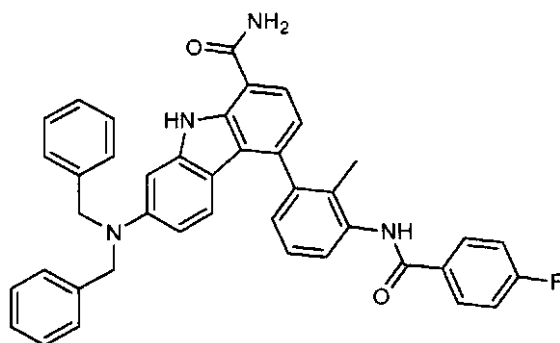
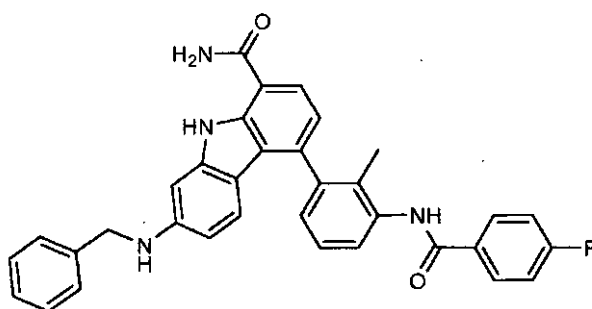
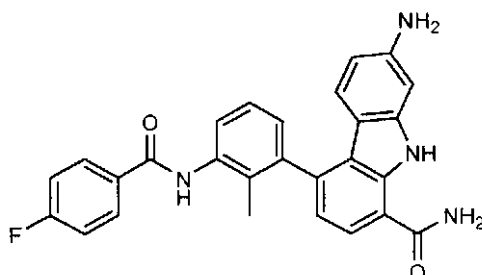
Una suspensión de 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 50-3, 2,18 g, 4,97 mmol) en bromuro de hidrógeno (30-35 % en ácido acético, 11,9 ml, 59,7 mmol) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con éter (100 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar 7-amino-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida, sal bromhidrato, en forma de un sólido de color amarillo claro (2,20 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (1 H, s), 8,69 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,28 (1 H, s a), 7,91 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,65 (1 H, s a), 7,51 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1 H, dd, J = 8,4, 1,9 Hz). Espectro de masas m/z 304, 306 (M+H)⁺. La sal se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.). El sólido residual se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y agua, y se secó. La fase orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera y se secó y concentró. El residuo sólido se combinó con el sólido filtrado, se disolvió en acetona, se filtró para retirar el sólido sin disolver, y el filtrado se concentró para proporcionar 7-amino-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida, sal bromhidrato, en forma de un sólido de color amarillo claro (1,62 g, 96 %).

Ejemplos 54-3 y 54-4
Preparación de 7-amino-4-(3-(5-*tert*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida y 7-amino-6-bromo-4-(3-(5-*tert*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida


Una solución de 5-(3-(5-*tert*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 51-4, 65 mg, 0,102 mmol) en bromuro de hidrógeno (30-35 % en ácido acético, 5 ml, 27,6 mmol) se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM y se concentró. El residuo se disolvió en DCM que contenía una pequeña cantidad de metanol y la solución se mezcló con hidróxido sódico acuoso 1 M. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró, y el residuo se trituró con hexano. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 97:2,7:0,3 a 90:9:1 de DCM-metanol-hidróxido de amonio acuoso al 28 %) para proporcionar 7-amino-4-(3-(5-*tert*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (Ejemplo 54-3, 45 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,32 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J = 8,35 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,49 - 7,55 (2 H, m), 7,35 - 7,47 (3 H, m), 7,04 (1 H, d, J = 7,47 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 8,35 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 6,46 (1 H, dd, J = 8,57, 1,98 Hz), 4,79 (2 H, d, J = 2,20 Hz), 3,84 (2 H, s a), 1,96 (3 H, s), 1,40 (9 H, s). Espectro de masas m/z 503,3 (M+H)⁺. También se obtuvo 7-amino-6-bromo-4-(3-(5-*tert*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (Ejemplo 54-4, 5 mg, 8 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,34 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,53 - 7,59 (3 H, m), 7,44 - 7,48 (2 H, m), 7,35 (1 H, dd, J = 5,71, 3,08 Hz), 7,05 - 7,08 (2 H, m), 6,84 (1 H, s), 4,83 (2 H, s), 4,22 (2 H, s a), 1,95 (3 H, s), 1,40 (9 H, s). Espectro de masas m/z 581, 583 (M+H)⁺.

Ejemplo 54-5, 54-6 y 54-7

Preparación de 7-amino-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida,
7-(bencilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida y
7-(dibencilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



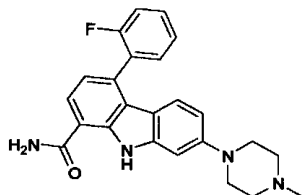
Usando el procedimiento de los Ejemplos 54-3 y 54-4, se convirtió 8-carbamoyl-5-3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 52-3, 720 mg, 1,227 mmol) en 7-amino-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, purificada por HPLC preparativa y conversión en la base libre (Ejemplo 54-5, 330 mg, 59 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (1 H, s), 10,10 (1 H, s), 8,00 - 8,17 (3 H, m), 7,77 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 - 7,48 (1 H, m), 7,29 - 7,42 (4 H, m), 7,17 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 6,73 - 6,86 (2 H, m), 6,60 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,21 (1 H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 5,17 (2 H, s), 1,90 (3 H, s). Espectro de masas m/z 453,0 (M+H) $^+$. También se obtuvo 7-(bencilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-6, 4,1 mg, 0,6 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (1 H, s a), 10,09 (1 H, s), 8,02 - 8,12 (3 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,43 - 7,48 (1 H, m), 7,25 - 7,41 (8 H, m), 7,18 - 7,24 (1 H, m), 7,16 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 6,84 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,28 - 6,36 (1 H, m), 4,29 (2 H, s), 1,89 (3 H, s). Espectro de masas m/z 543,0 (M+H) $^+$. También se obtuvo 7-(dibencilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-7, 4,2 mg, 0,5 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (1 H, s), 10,04 (1 H, s), 8,05 (3 H, dd, J = 8,8, 5,3 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,16 - 7,45 (15 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 6,57 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,33 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 4,71 (4 H, s), 1,88 (3 H, s). Espectro de masas m/z 633,1 (M+H) $^+$.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 54-1 a 54-7.

Ejemplo	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
54-8	Ejemplo 52-4	7-amino-4-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal bis TFA)	436,1 (M+H) ⁺
54-9	Intermedio 52-5	2-amino-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	457,2 (M+H) ⁺
54-10	Ejemplo 51-2	7-amino-4-(3-amino-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	331,2 (M+H) ⁺
54-11	Ejemplo 52-1	7-amino-4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	450,0 (M+H) ⁺
54-12	Ejemplo 52-1	7-(bencilamino)-4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	544,0 (M+H) ⁺
54-13	Ejemplo 52-2	2-amino-5-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (preparada en forma de la sal bis TFA)	440,1 (M+H) ⁺
54-14	Ejemplo 51-3	7-amino-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	447,2 (M+H) ⁺
54-15	Intermedio 52-6	7-amino-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	439,2 (M+H) ⁺
54-16	Intermedio 50-2(a)	2-amino-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	342,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 55-1

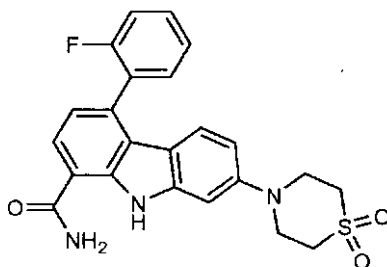
Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una mezcla de 7-amino-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-1, 30 mg, 0,094 mmol), sal de ácido clorhídrico de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina (27,1 mg, 0,141 mmol) y carbonato sódico (49,8 mg, 0,470 mmol) en *tert*-butanol (2 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a *ta* y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color amarillo claro (11 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,41 - 7,59 (m, 3 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,25 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 0,88 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 3,70 - 3,82 (m, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 2,86 - 2,99 (m, 2 H) 2,80 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 403,2 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos/Intermedios también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 55-1, usando (en el caso del Ejemplo 55-2) 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano en lugar de sal de ácido clorhídrico de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina.

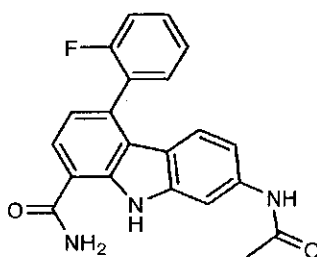
Ejemplo/ Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
55-2	Ejemplo 54-1	4-(2-fluorofenil)-7-morfolino-9H-carbazol-1-carboxamida, (preparada en forma de la sal de ácido trifluoroacético)	390,1 (M+H) ⁺
Intermedio 55-3	Ejemplo 54-2	4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	387,389 (M+H) ⁺

Ejemplo 56-1Preparación de 4-(2-fluorofenil)-7-(1,1-dioxotiomorfolino)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una suspensión de 7-amino-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-1, 36 mg, 0,113 mmol) en 2-propanol (1,0 ml) se trató con vinilsulfonileteno (20 μ l, 0,199 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 26 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-fluorofenil)-7-(1,1-dioxotiomorfolino)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (14 mg, 28 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (1 H, s), 8,17 (1 H, s a), 7,90 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 - 7,62 (3 H, m), 7,37 - 7,46 (2 H, m), 7,35 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,74 (1 H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 3,77 - 3,81 (4 H, m), 3,08 - 3,19 (4 H, m). Espectro de masas m/z 438,1 (M+H) $^+$.

El siguiente compuesto también se preparó usando procedimientos demostrados en el Ejemplo 56-1, usando Ejemplo 54-5 en lugar de Ejemplo 54-1 como el material de partida.

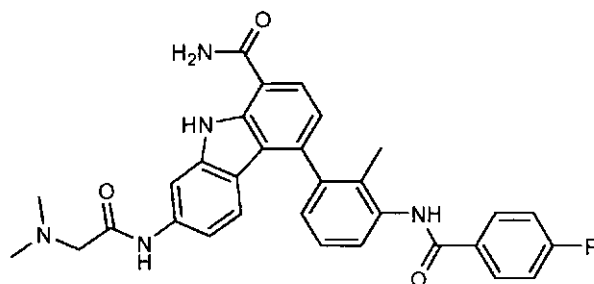
Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
56-2	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(1,1-dioxotiomorfolino)-9H-carbazol-1-carboxamida	571,3 (M-H) $^-$

Ejemplo 57-1Preparación de 7-acetamido-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una solución de 7-amino-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-1, 25 mg, 0,078 mmol) y TEA (0,022 ml, 0,157 mmol) en DCM-THF (2:1, 3 ml) se trató con cloruro de acetilo (6,7 ml, 0,094 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-acetamido-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 45 %). RMN 1 H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,95 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 2 H) 7,13 - 7,33 (m, 2 H) 6,98 (d, J = 7,69 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 10,33 Hz, 1 H) 2,05 (s, 3 H). Espectro de masas m/z 360,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 57-2

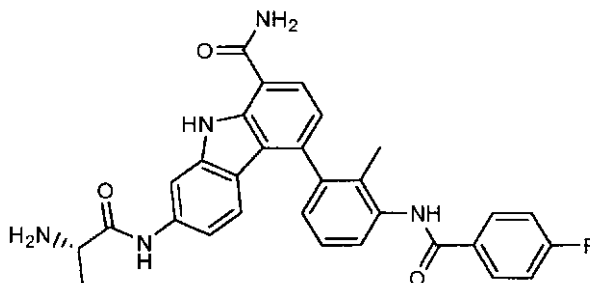
Preparación de 7-(2-(dimetilamino)acetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



- Una solución de 7-amino-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-5, 30 mg, 0,066 mmol), sal de ácido clorhídrico del ácido 2-(dimetilamino)acético (13,9 mg, 0,099 mmol), HOAT (18,1 mg, 0,133 mmol), EDC (31,8 mg, 0,166 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,265 mmol) en DCM-THF (2:1, 3 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(2-(dimetilamino)acetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 50 %). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,02 (1 H, d, J = 1,1 Hz), 7,96 (2 H, dd, J = 8,7, 5,4 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,34 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,12 - 7,21 (3 H, m), 6,95 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 - 6,94 (2 H, m), 4,04 (2 H, s), 2,91 (s, 6H), 1,90 (3 H, s). Espectro de masas m/z 538,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 57-3

Preparación de 7-((S)-2-aminopropanamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



- Una solución de 7-amino-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-5, 21,8 mg, 0,049 mmol), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (10,6 mg, 0,056 mmol), HOBT (8,6 mg, 0,056 mmol), EDC (10,8 mg, 0,056 mmol) y DIEA (0,043 ml, 0,250 mmol) en DMF (0,675 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se trató con TFA (0,5 ml) y DCM (0,5 ml). Después de 2 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-((S)-2-aminopropanamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA (5,7 mg, 15 %). Espectro de masas m/z 523,9 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos/Intermedios también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 57-1 a 57-3, usando el ácido o cloruro de ácido adecuado.

Ejemplo/Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
57-4	Ejemplo 54-16	2-acetamido-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	384,2 (M+H) ⁺
57-5	Ejemplo 54-5	7-acetamido-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	495,2 (M+H) ⁺
57-6	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(nicotinamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	558,1 (M+H) ⁺
57-7	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(isonicotinamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	558,1 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo/ Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
57-8	Ejemplo 54-5	7-(3-(dimetilamino)propanamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	552,1 (M+H) ⁺
57-9	Ejemplo 54-5	7-(ciclopropanocarboxamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,0 (M+H) ⁺
57-10	Ejemplo 54-1	7-acrilamido-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	374,0 (M+H) ⁺
57-11	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-(4-hidroxifenil)propanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	600,9 (M+H) ⁺
57-12	Ejemplo 54-5	2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilamino)-2-oxoEtOAc	552,9 (M+H) ⁺
57-13	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(piridin-4-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	571,9 (M+H) ⁺
57-14	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-hidroxiopropanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	524,9 (M+H) ⁺
57-15	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(piridin-3-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	571,9 (M+H) ⁺
57-16	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-morfolinobutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	608,0 (M+H) ⁺
57-17	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	560,9 (M+H) ⁺
57-18	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-morfolinopropanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	594,0 (M+H) ⁺
57-19	Ejemplo 54-5	7-(4-clorobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	590,9 (M+H) ⁺
57-20	Ejemplo 54-5	7-(4-cianobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	581,9 (M+H) ⁺
57-21	Ejemplo 54-5	7-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	599,9 (M+H) ⁺
57-22	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metoxibenzamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	586,9 (M+H) ⁺
57-23	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-isobutiramido-9H-carbazol-1-carboxamida	522,9 (M+H) ⁺
57-24	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	537,0 (M+H) ⁺
57-25	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-fenilacetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	570,9 (M+H) ⁺
57-26	Ejemplo 54-5	N-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-il)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida	564,8 (M+H) ⁺
57-27	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-fenilacetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	586,9 (M+H) ⁺

(Continuación)

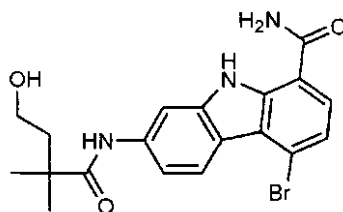
Ejemplo/ Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
57-28	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(pirimidina-5-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	558,9 (M+H) ⁺
57-29	Ejemplo 54-5	7-(2-cianoacetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	519,9 (M+H) ⁺
57-30	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-metoxipropanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	538,9 (M+H) ⁺
57-31	Ejemplo 54-5	7-(2-(1H-tetrazol-5-il)acetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	562,8 (M+H) ⁺
57-32	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	591,9 (M+H) ⁺
57-33	Ejemplo 54-5	7-(3-(1H-imidazol-1-il)propanamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	574,9 (M+H) ⁺
57-34	Ejemplo 54-5	N-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-il)morfolin-2-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	565,9 (M+H) ⁺
57-35	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(piperidin-3-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	564,0 (M+H) ⁺
57-36	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((R)-piperidin-2-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	564,0 (M+H) ⁺
57-37	Ejemplo 54-5	7-(2-aminoacetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	509,9 (M+H) ⁺
57-38	Ejemplo 54-5	7-(3-clorobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	590,8 (M+H) ⁺
57-39	Ejemplo 54-5	7-benzamido-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	556,9 (M+H) ⁺
57-40	Ejemplo 54-5	7-(2-clorobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	590,8 (M+H) ⁺
57-41	Ejemplo 54-5	7-(4-acetamidobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	613,9 (M+H) ⁺
57-42	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-metilbutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	536,9 (M+H) ⁺
57-43	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(pirazin-2-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	558,9 (M+H) ⁺
57-44	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(picolinamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	557,9 (M+H) ⁺
57-45	Ejemplo 54-5	N-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	563,8 (M+H) ⁺
57-46	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(pirazin-2-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	572,9 (M+H) ⁺
57-47	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(piridin-2-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	571,9 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo/ Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
57-48	Ejemplo 54-14	7-isobutiramido-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	517,3 (M+H) ⁺
57-49	Ejemplo 54-14	4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	531,3 (M+H) ⁺
57-50	Ejemplo 54-15	4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	523,4 (M+H) ⁺
Intermedio 57-51	Ejemplo 54-2	4-bromo-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	388,390 (M+H) ⁺
Intermedio 57-52	Ejemplo 54-2	4-bromo-7-(ciclopropanocarboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	372,374 (M+H) ⁺

Intermedio 58-1

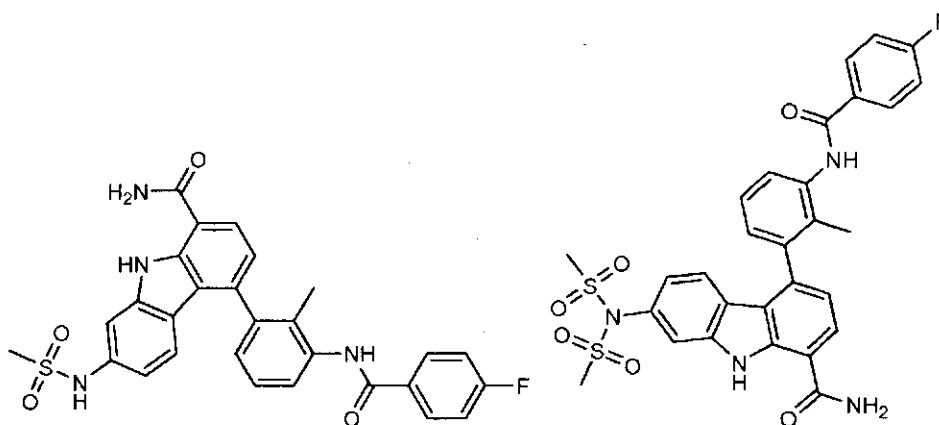
Preparación de 4-bromo-7-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida



- 5 Una mezcla de bromhidrato de 7-amino-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-2, 500 mg, 1,299 mmol) y 3,3-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (222 mg, 1,948 mmol) en THF (10 ml) se trató gota a gota con trimetilaluminio (2 M en tolueno, 562 mg, 7,79 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h, se enfrió a ta y se trató con agua. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron concienzudamente con DCM y metanol. El filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a amoníaco al 10 %-metanol-DCM) para proporcionar
- 10 4-bromo-7-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 46 %). Espectro de masas m/z 418, 420 (M+H)⁺.

Ejemplos 59-1 y 59-2

Preparación de 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida y 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida



- 15 Una solución de 7-amino-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-5, 30 mg, 0,066 mmol) y TEA (0,018 ml, 0,133 mmol) en DCM-THF (2:1, 3 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (10 µl,

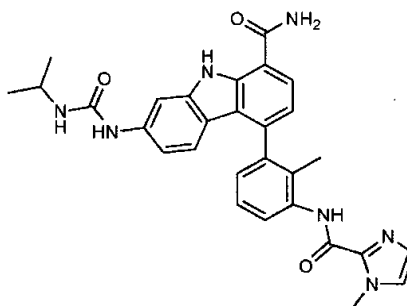
0,133 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, y se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (Ejemplo 59-1, 3,5 mg, 9 %). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,91 - 8,01 (2 H, m), 7,83 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,12 - 7,20 (3 H, m), 6,95 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (1 H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 2,85 (3 H, s), 1,90 (3 H, s). Espectro de masas m/z 531,0 (M+H)⁺. También se obtuvo 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (Ejemplo 59-2, 14 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (1 H, s), 10,08 (1 H, s), 8,21 (1 H, s a), 7,97 - 8,08 (3 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,53 (1 H, s a), 7,48 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,26 - 7,39 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, J = 6,5 Hz), 6,93 - 7,03 (2 H, m), 6,86 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 3,46 (6 H, d, J = 9,0 Hz), 1,86 (3 H, s). Espectro de masas m/z 607,2 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto también se preparó usando el procedimiento demostrado en los Ejemplos 59-1 y 59-2, sustituyendo el Ejemplo 54-1 en lugar del Ejemplo 54-5 como material de partida:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
59-3	4-(2-fluorofenil)-7-(metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	398,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 60-1

Preparación de 7-(3-isopropilureido)-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 7-amino-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-15, 29 mg, 0,066 mmol) y 2-isocianatopropano (0,019 ml, 0,198 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó a ta durante 2,5 h, después a 50 °C durante 2 h. Se añadió más cantidad de 2-isocianatopropano y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron parcialmente, se trataron con NaHCO₃ (ac.) y se extrajeron con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 7-(3-isopropilureido)-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color rosa pálido (15 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (1 H, s), 9,97 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,13 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 - 7,48 (2 H, m), 7,38 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,06 (1 H, s), 6,82 - 6,92 (2 H, m), 6,73 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 5,98 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 4,01 (3 H, s), 3,68 - 3,81 (1 H, m), 1,89 - 1,95 (3 H, m), 1,07 (6 H, d). Espectro de masas m/z 524,3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 60-1, sustituyendo el Ejemplo 54-5, en lugar del Ejemplo 54-15 como material de partida y usando el isocianato adecuado en lugar de 2-isocianatopropano.

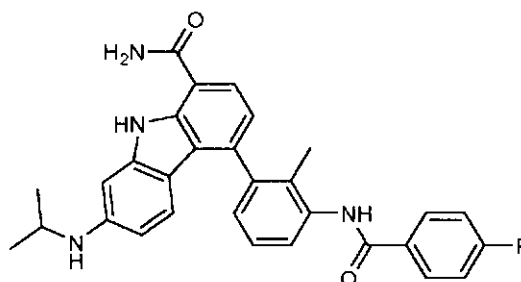
Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
60-2	7-(3-(4-clorofenil)ureido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	605,8 (M+H) ⁺
60-3	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-fenilureido)-9H-carbazol-1-carboxamida	571,9 (M+H) ⁺
60-4	7-(3-etilureido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	523,9 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
60-5	7-(3- <i>tert</i> -butilureido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	551,9 (M+H) ⁺
60-6	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-isopropilureido)-9H-carbazol-1-carboxamida	537,9 (M+H) ⁺

Ejemplo 61-1

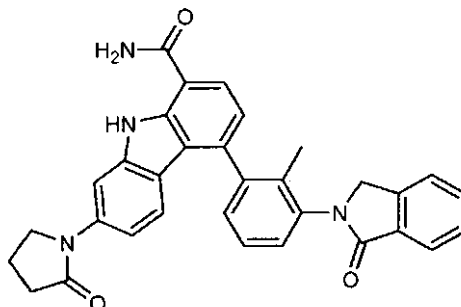
Preparación de 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida



- 5 Una suspensión de 7-amino-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-5, 1 g, 2,210 mmol), acetona (3,4 ml, 20 equiv.) y ácido acético (0,443 ml, 7,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (220 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (1,639 g, 7,74 mmol) y se agitó a 40 °C durante 4 h. Se añadieron más cantidades de triacetoxiborohidruro sódico (520 mg, 1,1 equiv.) y ácido acético (0,19 ml, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ (ac.) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró.
- 10 El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con NaHCO₃ (ac.) y se extrajeron con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se trituro con metanol para proporcionar 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (520 mg, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (1 H, s), 10,09 (1 H, s), 8,07 (3 H, dd, J = 8,8, 5,3 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 - 7,51 (5 H, m), 7,17 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 6,73 - 6,88 (2 H, m), 6,60 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,23 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,49 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 3,53 (1 H, dd, J = 13,8, 6,4 Hz), 1,90 (3 H, s), 1,04 - 1,21 (6 H, m). Espectro de masas m/z 495,1 (M+H)⁺.
- 15

Los siguientes Ejemplos/Intermedios también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 61-1, usando el aldehído o cetona adecuado en lugar de acetona.

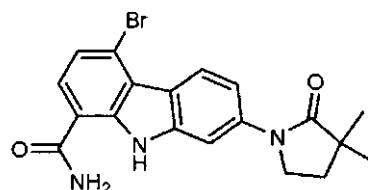
Ejemplo/Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
61-2	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,1 (M+H) ⁺
61-3	Ejemplo 54-14	7-(isopropilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,3 (M+H) ⁺
61-4	Ejemplo 54-15	7-(isopropilamino)-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	481,2 (M+H) ⁺
61-5	Ejemplo 54-2	4-bromo-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida	346,348 (M+H) ⁺
Intermedio 61-6	Ejemplo 54-2	(S)-4-bromo-7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)amino)-9H-carbazol-1-carboxamida	418, 420 (M+H) ⁺

Ejemplo 62-1Preparación de 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una solución de 7-amino-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-14, 60 mg, 0,134 mmol) en THF (3 ml) se trató con TEA (0,019 ml, 0,134 mmol) y una solución de cloruro de 4-bromobutanoilo (24,92 mg, 0,134 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 40 min, después se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 40 mg, 1,000 mmol, prelavada con hexano) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se calentó a 65 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 99:0,9:0,1 a 90:9:1 de DCM-metanol-hidróxido de amonio acuoso al 28 %) para proporcionar 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (50 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,67 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 7,47 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,62 - 7,67 (1 H, m), 7,52 - 7,58 (2 H, m), 7,45 - 7,48 (2 H, m), 7,38 - 7,42 (1 H, m), 7,22 (1 H, dd, J = 8,79, 1,76 Hz), 7,11 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 4,86 (2 H, s), 3,90 - 4,02 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J = 8,13 Hz), 2,16 - 2,25 (2 H, m), 1,94 (3 H, s). Espectro de masas m/z 515,3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 62-1.

Ejemplo/ Intermedio	Material de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
62-2	Ejemplo 54-5	4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,1 (M+H) ⁺
62-3	Ejemplo 54-15	4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	507,1 (M+H) ⁺
Intermedio 62-4	Ejemplo 54-2	4-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	372, 374 (M+H) ⁺

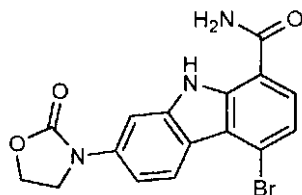
Intermedio 63-1Preparación de 4-bromo-7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una solución de 4-bromo-7-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 58-1, 89 mg, 0,213 mmol), azodicarboxilato de dietilo (0,051 ml, 0,319 mmol) y trifenilfosfina (84 mg, 0,319 mmol) en THF (1 ml) se agitó a ta durante 1 h. Se añadieron más cantidades de azodicarboxilato de dietilo (0,051 ml, 0,319 mmol) y trifenilfosfina (84 mg, 0,319 mmol) se y estas adiciones se repitieron de nuevo después de 1 h más. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.) y agua, y se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a 90:9:1 de DCM-metanol-hidróxido de amonio acuoso al 28 %), después por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se

concentraron para proporcionar 4-bromo-7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (44 mg, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,66 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 7,94 (1 H, d, J = 1,54 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 8,80, 1,98 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 3,97 (2 H, t, J = 6,93 Hz), 2,11 (2 H, t, J = 6,93 Hz), 1,28 (6 H, s). Espectro de masas m/z 400, 402 (M+H) $^+$.

5 Intermedio 64-1

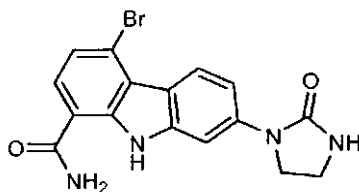
Preparación de 4-bromo-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Usando el procedimiento el Ejemplo 62-1, 7-amino-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-2, 650 mg, 2,14 mmol) y clorofornio de 2-bromoetilo (534 mg, 2,56 mmol) se convirtieron en 4-bromo-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (688 mg, 71 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,72 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J = 8,88 Hz), 8,20 (1 H, s a), 8,02 (1 H, d, J = 2,22 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 7,52 - 7,60 (2 H, m), 7,42 (1 H, d, J = 8,05 Hz), 4,47 - 4,52 (2 H, m), 4,14 - 4,20 (2 H, m). Espectro de masas m/z 374, 376 (M+H) $^+$.

Intermedio 65-1

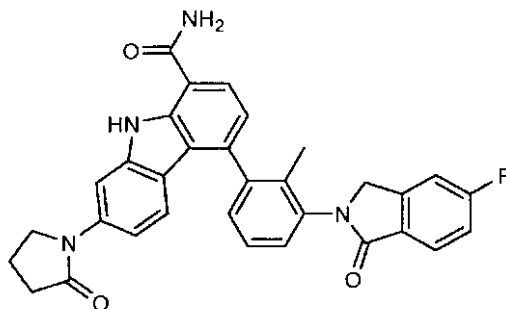
15 Preparación de 4-bromo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de bromhidrato de 7-amino-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 54-2, 700 mg, 1,818 mmol) y DIEA (0,381 ml, 2,182 mmol) en DMF (5 ml) se trató con 1-cloro-2-isocianatoetano (230 mg, 2,182 mmol). Después de 2 h, la mezcla se trató con NaH (al 60 % en aceite mineral, 582 mg, 14,54 mmol). Después de 10 min, la mezcla se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se secó, se trituró con metanol, se recogió de nuevo por filtración y se secó para proporcionar 4-bromo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (410 mg, 60 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (1 H, s), 8,46 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 8,16 (1 H, s a), 7,92 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,63 - 7,68 (1 H, m), 7,52 (1 H, s a), 7,36 - 7,41 (1 H, m), 6,99 (1 H, s), 3,92 - 3,98 (2 H, m), 3,43 - 3,50 (2 H, m). Espectro de masas m/z 373, 375 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 66-1

Preparación de 4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

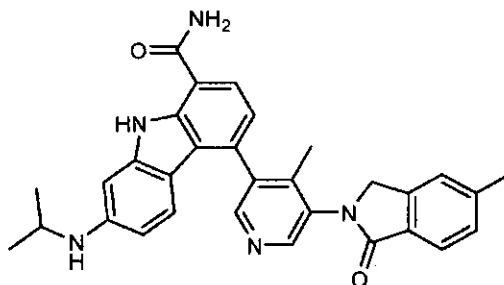


Usando el procedimiento el Ejemplo 31-1, 4-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 62-4, 40 mg, 0,107 mmol) y 5-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isindolin-1-ona (Intermedio 50-19, 51,3 mg, 0,140 mmol) se convirtieron en 4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (30 mg, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,86 - 7,96 (3 H, m),

7,46 - 7,53 (2 H, m), 7,40 - 7,45 (1 H, m), 7,35 (1 H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz), 7,25 - 7,32 (1 H, m), 7,20 (1 H, dd, J = 8,53, 2,01 Hz), 7,07 - 7,13 (2 H, m), 4,92 (2 H, s), 3,97-4,06 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J = 8,03 Hz), 2,18 - 2,29 (2 H, m), 1,94 (3 H, s). Espectro de masas m/z 533,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 66-2

5 Preparación de 7-(isopropilamino)-4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Usando el procedimiento del Ejemplo 3-2, 4-bromo-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 61-5, 19,01 mg, 0,055 mmol) y 5-metil-2-(4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isindolin-1-ona (Intermedio 50-20, 20 mg, 0,055 mmol) se convirtieron en 7-(isopropilamino)-4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (18 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,65 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,40 (1 H, s), 7,36 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 6,80 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 1,98 Hz), 6,35 - 6,54 (1 H, m), 4,81 - 4,97 (2 H, m), 3,53 - 3,82 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,97 (3 H, s), 1,06 - 1,24 (6 H, m). Espectro de masas m/z 504,3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos demostrados en Ejemplos 66-1 y 66-2 y procedimientos estrechamente relacionados, y usando los Ejemplos e Intermedios que se muestran como materiales de partida.

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
66-3	Intermedio 55-3, Intermedio 50-1	4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	414,2 (M+H) ⁺
66-4	Ejemplo 61-5, Intermedio 50-1	4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida	373,3 (M+H) ⁺
66-5	Intermedio 62-4, Intermedio 50-18	4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	529,3 (M+H) ⁺
66-6	Intermedio 62-4, Intermedio 51-2	4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	549,2 (M+H) ⁺
66-7	Intermedio 62-4, Intermedio 50-1	4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	399,1 (M+H) ⁺
66-8	Intermedio 64-1, Intermedio 50-18	4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	531,3 (M+H) ⁺
66-9	Intermedio 64-1, Intermedio 51-2	4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	551,2 (M+H) ⁺
66-10	Intermedio 64-1, Intermedio 50-4	4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	517,3 (M+H) ⁺
66-11	Intermedio 65-1, Intermedio 50-4	4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	516,3 (M+H) ⁺
66-12	Intermedio 65-1, Intermedio 50-18	4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	530,3 (M+H) ⁺
66-13	Intermedio 65-1, Intermedio 51-2	4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

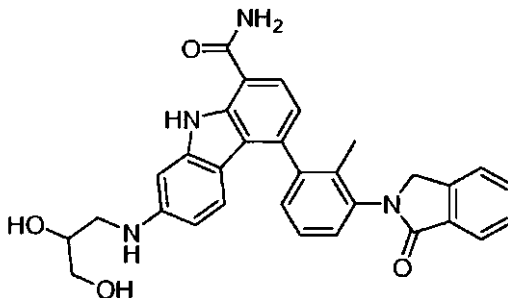
Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
66-14	Intermedio 65-1, Intermedio 50-19	4-(3-(5-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	534,3 (M+H) ⁺
66-15	Intermedio 61-6, Intermedio 50-4	7-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	561,3 (M+H) ⁺
66-16	Intermedio 62-4, Intermedio 50-8	4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	529,3 (M+H) ⁺
66-17	Intermedio 62-4, Intermedio 50-44	4-(3-(ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	467,2 (M+H) ⁺
66-18	Intermedio 62-4, Intermedio 50-43	4-(2-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	481,3 (M+H) ⁺
66-19	Intermedio 62-4, Intermedio 50-29	4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	527,4 (M+H) ⁺
66-20	Intermedio 62-4, Intermedio 50-9	4-(3-(6-ciano-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	540,4 (M+H) ⁺
66-21	Intermedio 64-1, Intermedio 50-44	4-(3-(ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	469,2 (M+H) ⁺
66-22	Intermedio 64-1, Intermedio 50-19	4-(3-(5-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	535,1 (M+H) ⁺
66-23	Intermedio 64-1, Intermedio 50-29	4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	529,3 (M+H) ⁺
66-24	Intermedio 65-1, Intermedio 50-29	4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	528,3 (M+H) ⁺
66-25	Intermedio 64-1, Intermedio 51-1	4-(3-(6-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	551,1 (M+H) ⁺
66-26	Intermedio 64-1, Intermedio 50-8	4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	531,2 (M+H) ⁺
66-27	Intermedio 65-1, Intermedio 50-8	4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	530,1 (M+H) ⁺
66-28	Intermedio 65-1, Intermedio 51-1	4-(3-(6-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	550,1 (M+H) ⁺
66-29	Intermedio 65-1, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	534,2 (M+H) ⁺
66-30	Intermedio 57-51, Intermedio 50-8	4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	545,2 (M+H) ⁺
66-31	Intermedio 57-51, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	549,2 (M+H) ⁺
66-32	Intermedio 57-51, Intermedio 50-18	4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	545,2 (M+H) ⁺
66-33	Intermedio 57-51, Intermedio 51-2	4-(3-(5-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	565,2 (M+H) ⁺
66-34	Intermedio 57-51, Intermedio 50-19	4-(3-(5-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida	549,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
66-35	Intermedio 58-1, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida	579,4 (M+H) ⁺
66-36	Intermedio 58-1, Intermedio 50-8	7-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutanamido)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	575,2 (M+H) ⁺
66-37	Intermedio 63-1, Intermedio 50-8	7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	557,4 (M+H) ⁺
66-38	Intermedio 63-1, Intermedio 50-5	7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	561,4 (M+H) ⁺
66-39	Intermedio 57-52, Intermedio 50-4	7-(ciclopropanocarboxamido)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	515,1 (M+H) ⁺
66-40	Intermedio 64-1, Intermedio 50-20	4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	532,2 (M+H) ⁺
66-41	Intermedio 65-1, Intermedio 50-20	4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	531,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 67-1

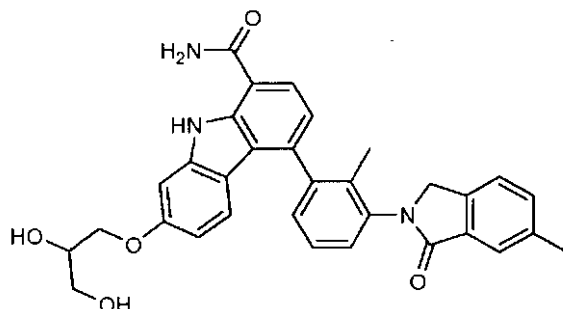
Preparación de 7-(2,3-dihidroxipropilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 7-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 66-15, 50 mg, 0,089 mmol) en THF (1 ml) se trató con ácido clorhídrico 2 M (4,46 ml, 8,92 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se hizo básica con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas, junto con un poco de precipitado insoluble, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de DCM a 90:9:1 de DCM-metanol-hidróxido de amonio acuoso al 28 %) para proporcionar 7-(2,3-dihidroxipropilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color naranja (20 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,90 (1 H, d, J = 7,49 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 7,77 Hz), 7,67 - 7,74 (2 H, m), 7,58 - 7,62 (1 H, m), 7,49 - 7,55 (2 H, m), 7,42 (1 H, dd, J = 6,94, 1,94 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 7,77 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 6,81 (1 H, d, J = 1,94 Hz), 6,45 (1 H, dd, J = 8,74, 1,80 Hz), 4,97 (2 H, s), 3,88 - 3,93 (1 H, m), 3,59 - 3,68 (2 H, m), 3,36 - 3,39 (1 H, m), 3,14 - 3,20 (1 H, m), 1,95 (3 H, s). Espectro de masas m/z 521,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 67-2

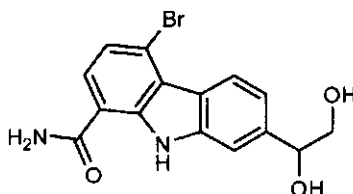
Preparación de 7-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida racémica



- 5 Una solución de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida racémica (Ejemplo 44-4, 30 mg, 0,052 mmol) en metanol-DMSO se trató con TFA (0,5 ml) y la solución se agitó durante una noche a ta. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (9,4 mg, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (1 H, s), 8,16 (1 H, s a), 7,94 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,54 - 7,65 (3 H, m), 7,49 (3 H, t, J = 7,9 Hz), 7,25 - 7,38 (2 H, m), 6,99 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 4,82 - 5,01 (3 H, m), 4,60 - 4,71 (1 H, m), 3,96 - 4,08 (1 H, m), 3,76 - 3,96 (2 H, m), 3,48 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 2,44 (3 H, s), 1,77 - 1,88 (3 H, m). Espectro de masas m/z 536,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 68-1

Preparación de 4-bromo-7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida

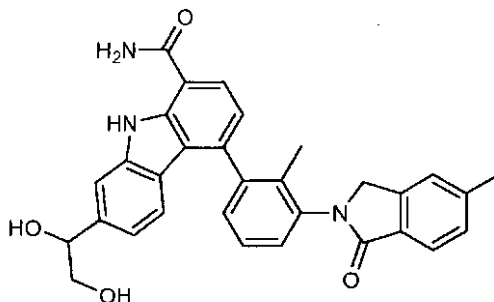


- 15 **Etapla 1** Una solución de *terc*-butóxido potásico (3,40 g, 30,3 mmol) en THF (249 ml) a 0 °C se trató con bromuro de metiltrifenilfosfonio (8,79 g, 24,60 mmol), formando una suspensión de color amarillo brillante. Después de 1 h, se añadió 4-bromo-7-formil-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 41-1, 4 g, 9,46 mmol) y la suspensión resultante se calentó a ta y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 70:30 de hexano-EtOAc a EtOAc). El material en bruto se suspendió en metanol y el precipitado se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró para proporcionar más cantidad de sólido que se recogió por filtración, se secó y se combinó con el primer cultivo para proporcionar 4-bromo-7-vinil-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color pardo claro (1,66 g, pureza de aprox. 90 %, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,68 (1 H, s), 8,52 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,06 - 8,29 (1 H, m), 7,79 - 7,88 (2 H, m), 7,58 (1 H, s a), 7,35 - 7,45 (2 H, m), 6,78 - 6,98 (1 H, m), 5,88 (1 H, d, J = 17,6 Hz), 5,32 (1 H, d). Espectro de masas m/z 344, 346 (M+H)⁺.

- 30 **Etapla 2** Una solución de 4-bromo-7-vinil-9H-carbazol-1-carboxamida (1,66 g, 4,74 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (0,833 g, 7,11 mmol) en acetona (172 ml) y agua (17,2 ml) se trató con tetraóxido de osmio, 2,5 % en peso en *terc*-butanol (0,238 ml, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se trató con más cantidad de N-óxido de 4-metilmorfolina (0,8 equiv., 0,42 g) y una solución de tetraóxido de osmio (0,004 equiv., 0,2 ml). La mezcla se agitó durante un fin de semana, después se trató con sulfito sódico (2,99 g, 23,70 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y los sólidos se lavaron con acetona y THF. Los filtrados se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 70:30 EtOAc-hexano a EtOAc, seguido de 95:5 de EtOAc-metanol) para proporcionar 4-bromo-7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (1,47 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,00 (1 H, s a), 7,58 - 7,68 (2 H, m), 7,35 (1 H, s a), 7,22 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 5,14 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 4,41 - 4,62 (2 H, m), 3,32 (2 H, t, J = 5,7 Hz). Espectro de masas m/z 331, 333 (M+H-H₂O)⁺.

Intermedios 69-1 y 69-2Preparación de Enantiómeros purificados de 4-bromo-7-((1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Se sometió 4-bromo-7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 68-1, 453 mg) a cromatografía de fluidos supercríticos (Wheko-1(R,R) 25 x 3 cm, columna 5 mM a 35 °C, eluyendo con 75:25 de dióxido de carbono-metanol a 180 ml/min) para proporcionar un enantiómero de elución más rápida (Intermedio 69-1, 181 mg) y un enantiómero de elución más lenta (Intermedio 69-2). Se determinó que las purezas enantioméricas eran >99,5 % por cromatografía quiral analítica. Las configuraciones absolutas no se determinaron.

Ejemplo 70-1Preparación de 7-((R,S)-1,2-dihidroxietil)-4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida

Usando el procedimiento del Ejemplo 3-2, se convirtieron 4-bromo-7-((1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 68-1, 40 mg, 0,115 mmol) y 5-metil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 50-18, 41,6 mg, 0,115 mmol) en 7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 49 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,96 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 4,18 Hz), 7,47 - 7,57 (3 H, m), 7,38 - 7,44 (2 H, m), 7,02 - 7,12 (3 H, m), 4,81 - 4,85 (1 H, m), 3,68 - 3,72 (2 H, m), 2,52 (3 H, s), 1,91 (3 H, s). Espectro de masas m/z 488,3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 70-1 y procedimientos estrechamente relacionados, usando los Intermedios mostrados en lugar del Intermedio 50-18.

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
70-2	Intermedio 53-1	7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	520,3 (M+Na) ⁺
70-3	Intermedio 50-4	7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	515,4 (M+Na) ⁺
70-4	Intermedio 50-1	4-(3-amino-2-metilfenil)-7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida	376,3 (M+H) ⁺
70-5	Intermedio 50-8	7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	529,2 (M+Na) ⁺
70-6	Intermedio 50-5	7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	533,2 (M+Na) ⁺
70-7	Intermedio 50-19	7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	492,3 (M+H-H ₂ O) ⁺
70-8	Intermedio 50-20	7-((RS)-1,2-dihidroxietil)-4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	507,2 (M+H) ⁺
70-9	Intermedio 50-5	7-(1,2-dihidroxietil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida ^[a]	532,2 (M+Na) ⁺
70-10	Intermedio 50-5	7-(1,2-dihidroxietil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida ^[b]	532,2 (M+Na) ⁺

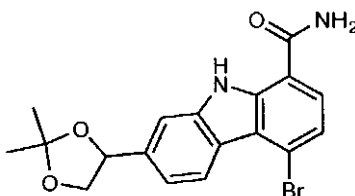
(Continuación)

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
70-11	Intermedio 50-8	7-(1,2-dihidroxiethyl)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida ^[a]	529,2 (M+Na) ⁺
70-12	Intermedio 50-8	7-(1,2-dihidroxiethyl)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida ^[b]	529,2 (M+Na) ⁺
70-13	Intermedio 50-27	7-(1,2-dihidroxiethyl)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	523,3 (M+H) ⁺
70-14	Intermedio 50-26	4-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(1,2-dihidroxiethyl)-9H-carbazol-1-carboxamida	539,0 (M+H) ⁺
70-15	Intermedio 50-13	7-(1,2-dihidroxiethyl)-4-(2-metil-3-(1-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-isindol-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	478,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
70-16	Intermedio 50-6	7-(1,2-dihidroxiethyl)-4-(3-(5-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	504,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
70-17	Intermedio 50-54	7-(1,2-dihidroxiethyl)-4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	504,1 (M+H) ⁺

[a] Se preparó a partir de Intermedio 69-1 [b] Se preparó a partir de Intermedio 69-2

Intermedio 71-1

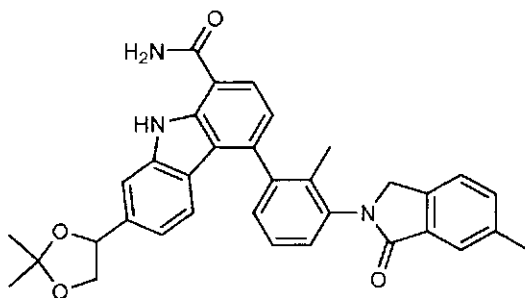
Preparación de 4-bromo-7-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



- 5 Una mezcla de 4-bromo-7-(1,2-dihidroxiethyl)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 68-1, 50 mg, 0,143 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (8,2 mg, 0,043 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (1,76 ml, 14,32 mmol) se agitó a ta. Se añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, después se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 75:25 a 50:50 de hexano-EtOAc) para proporcionar
- 10 4-bromo-7-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (40 mg, pureza del 75 %, 54 %). Espectro de masas m/z 389, 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 72-1

Preparación de 7-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



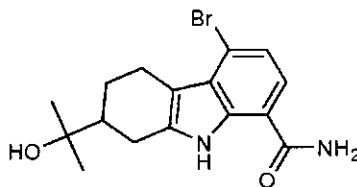
15

Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 4-bromo-7-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 71-1, 40 mg, 0,077 mmol) y

6-metil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 50-8, 30,8 mg, 0,085 mmol) en 7-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (23 mg, pureza del 88 %, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (1 H, s), 8,21 (1 H, s a), 8,03 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,55 - 7,64 (3 H, m), 7,44 - 7,55 (3 H, m), 7,34 (1 H, dd, J = 7,5, 1,1 Hz), 6,98 - 7,07 (2 H, m), 6,87 - 6,98 (1 H, m), 5,11 - 5,20 (1 H, m), 4,83 - 4,99 (2 H, m), 4,32 (1 H, ddd, J = 8,0, 6,3, 1,5 Hz), 3,56 - 3,67 (1 H, m), 2,44 (3 H, s), 1,83 (3 H, d, J = 2,9 Hz), 1,51 (3 H, d, J = 3,7 Hz), 1,43 (3 H, s). Espectro de masas m/z 568,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 73-1

Preparación de 5-bromo-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



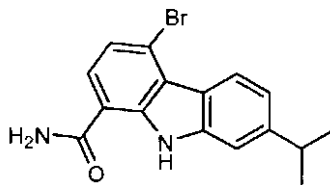
Una solución de 5-bromo-8-carbamoyl-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 46-1, 2 g, 5,48 mmol) en THF (100 ml) enfriado en un baño de hielo se trató con metilitio (1,6 M en éter dietílico, 17,11 ml, 27,4 mmol). Después de 1 h, la mezcla se trató lentamente con una mezcla de ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y hielo (20 g). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con DCM para proporcionar 5-bromo-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (1,72 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,38 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 3,37 - 3,45 (1 H, m), 2,90 - 2,97 (1 H, m), 2,79-2,89 (1 H, m), 2,54 - 2,64 (1 H, m), 2,20 - 2,28 (1 H, m), 1,80 - 1,90 (1 H, m, J = 11,94, 11,94, 4,95, 2,20 Hz), 1,41 - 1,53 (1 H, m, J = 12,43, 12,43, 12,32, 5,28 Hz), 1,30 (6 H, s). Espectro de masas m/z 351, 353 (M+H)⁺.

El siguiente Intermedio se preparó usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 73-1, sustituyendo el Intermedio 48-1 en lugar del Intermedio 46-1 como material de partida.

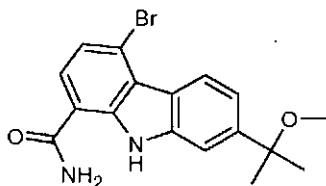
Intermedio	Nombre del compuesto	Espectro de masas
73-2	4-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	329, 331 (M+H-H ₂ O) ⁺

Intermedio 74-1

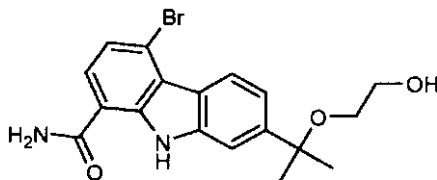
Preparación de 4-bromo-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida



Una suspensión de 4-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 73-2, 300 mg, 0,864 mmol) en DCM (2 ml) se trató con trietilsilano (1,380 ml, 8,64 mmol) y después lentamente con TFA (0,666 ml, 8,64 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 40 min. La suspensión resultante se diluyó con DCM y la solución resultante se lavó con NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar 4-bromo-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (1 H, s a), 8,63 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 - 7,40 (3 H, m), 7,22 (1 H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 5,97 (2 H, s a), 3,02 - 3,18 (1 H, m), 1,35 (6 H, d, J = 6,8 Hz). Espectro de masas m/z 331, 333 (M+H)⁺.

Intermedio 75-1Preparación de 4-bromo-7-(2-metoxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

- Una solución de 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 73-2, 120 mg, 0,346 mmol) y TFA (0,013 ml, 0,173 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a ta durante un fin de semana. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M y agua, se secó y se concentró. El residuo se combinó con el de la otra reacción realizada con 20 mg del Intermedio 73-2, y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano-EtOAc) para proporcionar 4-bromo-7-(2-metoxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (112 mg, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,53 (1 H, s a), 8,68 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 1,10 Hz), 7,36 - 7,44 (3 H, m), 3,13 (3 H, s), 1,64 (6 H, s). Espectro de masas m/z 361, 363 (M+H)⁺.

Intermedio 75-2Preparación de 4-bromo-7-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

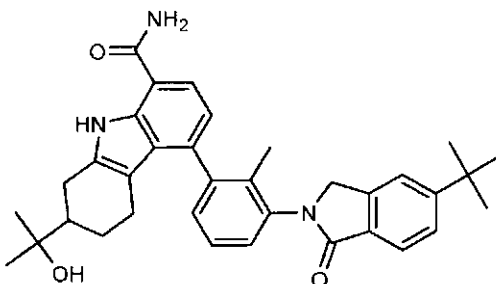
- Una mezcla de 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 73-2, 300 mg, 0,864 mmol), monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (8,2 mg, 0,043 mmol) y etilenglicol (1,45 ml) se agitó a ta durante una noche. La suspensión resultante se trató con NaHCO₃ (ac.) y se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-bromo-7-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (324 mg, 96 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,65 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 1,10 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 7,44 (1 H, dd, J = 8,36, 1,54 Hz), 7,40 (1 H, d), 3,69 (2 H, t, J = 5,17 Hz), 3,32 - 3,34 (2 H, m), 1,68 (6 H, s). Espectro de masas m/z 413, 415 (M+Na)⁺.

El siguiente compuesto también se preparó usando los procedimientos demostrados en Intermedios 75-1 y 75-2, usando el Ejemplo 70-11 en lugar de Intermedio 46-1 como material de partida.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
75-3	(RS)-7-(2-hidroxietil-1-metoxietil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	543,1 (M+Na) ⁺

Ejemplo 76-1

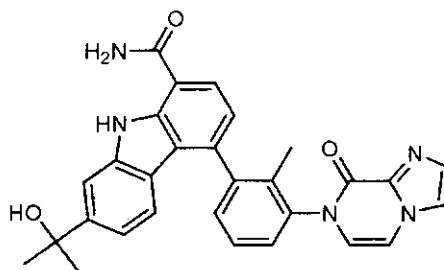
- Preparación de 5-(3-(5-*tert*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



Usando el procedimiento el Ejemplo 31-1, se convirtieron 5-bromo-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (Ejemplo 73-1, 30 mg, 0,085 mmol) y 5-*terc*-butil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 50-15, 51,9 mg, 0,128 mmol) en 5-(3-(5-*terc*-butil-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (25 mg, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,05 (1 H, s), 7,88 (1 H, dd, J = 8,35, 2,20 Hz), 7,53 - 7,59 (2 H, m), 7,36 (1 H, dd, J = 7,47, 3,95 Hz), 7,28 - 7,33 (2 H, m), 7,26 - 7,28 (1 H, m), 6,90 (1 H, t, J = 7,91 Hz), 4,69 - 4,83 (2 H, m), 2,90 (1 H, dd, J = 16,04, 5,05 Hz), 2,54 - 2,67 (1 H, m), 1,96 - 2,23 (3 H, m), 1,93 (3 H, d, J = 17,14 Hz), 1,74 - 1,89 (1 H, m), 1,58 - 1,68 (1 H, m), 1,39 (9 H, s), 1,31 - 1,37 (1 H, m), 1,23 - 1,26 (6 H, m). Espectro de masas m/z 550,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 76-2

Preparación de 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Usando el procedimiento el Ejemplo 3-2, se convirtieron 4-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 73-2, 30 mg, 0,086 mmol) y 7-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (Intermedio 50-30, 48,6 mg, 0,104 mmol) en 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (4,3 mg, 8,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1 H, s), 7,77 (1 H, dd, J = 9,7, 7,9 Hz), 7,66 - 7,70 (1 H, m), 7,61 - 7,66 (1 H, m), 7,49 (1 H, dd, J = 14,2, 5,8 Hz), 7,28 - 7,36 (3 H, m), 7,15 - 7,29 (2 H, m), 6,93 - 7,00 (1 H, m), 6,85 - 6,90 (1 H, m), 6,79 (1 H, dd, J = 15,4, 7,7 Hz), 6,57 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 4,76 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 1,52 - 1,60 (3 H, m), 1,21 - 1,30 (6 H, m). Espectro de masas m/z 514,2 (M+Na)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos demostrados en Ejemplos 76-1 y 76-2 y procedimientos estrechamente relacionados, y usando los Ejemplos e Intermedios mostrados como materiales de partida.

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
76-3	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-14	5-(3-(6- <i>terc</i> -butil-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	550,3 (M+H) ⁺
76-4	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-5	5-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	512,4 (M+H) ⁺
76-5	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-8	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	508,4 (M+H) ⁺
76-6	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-49	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrol-3(4H)-il)piridin-2(3H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	495,4 (M+H) ⁺
76-7	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-50	(Z)-5-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenoamino)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	495,4 (M+H) ⁺
76-8	Intermedio 74-1, Intermedio 50-49	7-isopropil-4-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrol-3(4H)-il)piridin-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	475,4 (M+H) ⁺
76-9	Intermedio 74-1, Intermedio 50-50	(Z)-4-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenoamino)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida	475,4 (M+H) ⁺
76-10	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-23	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	421,4 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
76-11	Intermedio 73-2, Intermedio 50-19	4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	490,3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-12	Intermedio 73-2, Intermedio 50-4	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	472,3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-13	Intermedio 73-2, Intermedio 51-2	4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	506,2 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-14	Intermedio 73-2, Intermedio 50-8	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	486,3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-15	Intermedio 73-2, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	530,4 (M+Na) ⁺
76-16	Intermedio 73-2, Intermedio 50-18	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	486,3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-17	Intermedio 73-2, Intermedio 50-29	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	502,4 (M+H) ⁺
76-18	Intermedio 73-2, Intermedio 50-49	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	491,4 (M+H) ⁺
76-19	Intermedio 73-2, Intermedio 50-50	(Z)-4-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenoamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	491,4 (M+H) ⁺
76-20	Intermedio 73-2, Intermedio 50-7	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	540,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-21	Intermedio 75-1, Intermedio 50-7	7-(2-metoxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	594,2 (M+Na) ⁺
76-22	Intermedio 73-2, Intermedio 50-23	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	517,4 (M+H) ⁺
76-23	Intermedio 73-2, Intermedio 50-17	4-(3-(4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	490,3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-24	Intermedio 73-2, Intermedio 50-16	4-(3-(7-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	490,4 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-25	Intermedio 73-2, Intermedio 50-24	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	503,4 (M+H) ⁺
76-26	Intermedio 73-2, Intermedio 50-25	4-(3-(5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,3 (M+H) ⁺
76-27	Intermedio 73-2, Intermedio 50-26	4-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	537,4 (M+H) ⁺
76-28	Intermedio 73-2, Intermedio 50-28	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	517,4 (M+H) ⁺
76-29	Intermedio 74-1, Intermedio 50-16	4-(3-(7-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida	492,4 (M+H) ⁺
76-30	Intermedio 74-1, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida	492,4 (M+H) ⁺
76-31	Intermedio 74-1, Intermedio 50-7	7-isopropil-4-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	542,4 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
76-32	Intermedio 73-2, Intermedio 50-6	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(5-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	502,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-33	Intermedio 73-2, Intermedio 50-27	4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,4 (M+H) ⁺
76-34	Intermedio 74-1, Intermedio 50-27	4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida	505,4 (M+H) ⁺
76-35	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-27	5-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	525,4 (M+H) ⁺
76-36	Intermedio 73-2, Intermedio 50-1	4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	374,1 (M+H) ⁺
76-37	Intermedio 75-1, Intermedio 50-1	4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	356,1 (M+H-CH ₃ OH) ⁺
76-38	Intermedio 73-2, Intermedio 50-12	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-1H-isindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	478,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-39	Intermedio 73-2, Intermedio 50-13	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isindol-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	476,2 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-40	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-24	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	507,4 (M+H) ⁺
76-41	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-25	5-(3-(5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	525,4 (M+H) ⁺
76-42	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-26	5-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	541,4 (M+H) ⁺
76-43	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-28	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(6-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	521,4 (M+H) ⁺
76-44	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-7	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	562,4 (M+H) ⁺
76-45	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-12	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(1-oxo-1H-isindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	500,2 (M+H) ⁺
76-46	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-13	2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(1-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isindol-2(3H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	498,2 (M+H) ⁺
76-47	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-1	5-(3-amino-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	378,2 (M+H) ⁺
76-48	Intermedio 75-2, Intermedio 50-7	7-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	624,2 (M+Na) ⁺
76-49	Intermedio 75-2, Intermedio 50-50	(Z)-4-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenoamino)-2-metilfenil)-7-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	535,2 (M+H) ⁺
76-50	Intermedio 75-1, Intermedio 50-49	7-(2-metoxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	473,1 (M+H-CH ₃ OH) ⁺
76-51	Intermedio 73-2, Intermedio 50-48	4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
76-52	Intermedio 75-2, Intermedio 50-24	7-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	569,1 (M+Na) ⁺
76-53	Intermedio 75-1, Intermedio 50-27	4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	557,1 (M+Na) ⁺
76-54	Intermedio 75-2, Intermedio 50-27	4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-(2-hidroxietoxi)propan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	587,1 (M+Na) ⁺
76-55	Intermedio 75-1, Intermedio 50-24	7-(2-metoxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	517,1 (M+H) ⁺
76-56	Intermedio 75-1, Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	490,0 (M+H-CH ₃ OH) ⁺
76-57	Intermedio 73-2, Intermedio 50-51	7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	533,2 (M+H) ⁺
76-58	Intermedio 73-2, Intermedio 50-52	7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	533,2 (M+H) ⁺
76-59	Intermedio 73-2, Intermedio 50-53	7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	533,2 (M+H) ⁺
76-60	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-38	7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(4-oxo-6-(trifluorometoxi)quinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	587,1 (M+H) ⁺
76-61	Intermedio 73-2, Intermedio 50-43	7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	456,2 (M+H) ⁺
76-62	Intermedio 73-2, Intermedio 50-9	4-(3-(6-ciano-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	497,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-63	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-48	5-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	525,2 (M+H) ⁺
76-64	Ejemplo 73-1, Intermedio 50-51	2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	537,2 (M+H) ⁺
76-65	Intermedio 73-2, Intermedio 50-58	7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(8-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	517,2 (M+H) ⁺
76-66	Intermedio 73-2, Intermedio 50-59	7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	533,2 (M+H) ⁺
76-67	Intermedio 73-2, Intermedio 50-60	4-(3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 76-15

RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO*-d) δ ppm 10,60 (1 H, s), 7,70 (1 H, d, J = 1,10 Hz), 7,63 - 7,68 (2 H, m), 7,52 (1 H, dd, J = 8,36,4,40 Hz), 7,44 - 7,48 (2 H, m), 7,31 - 7,41 (2 H, m), 7,21 (1 H, dd, J = 8,36, 1,76 Hz), 7,06 - 7,11 (2 H, m), 4,82 (2 H, s), 2,01 (1 H, s), 1,97 (3 H, s), 1,66 (6 H, s).

5 Ejemplo 76-25

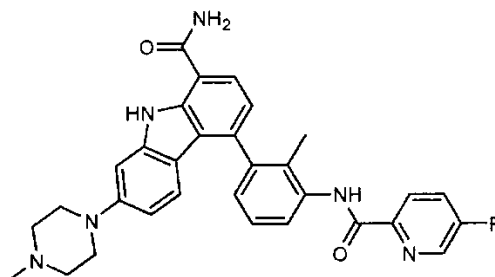
RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO*-d) δ ppm 10,57 (1 H, d, J = 15,19 Hz), 8,38 - 8,43 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, J = 6,60 Hz), 7,78 - 7,84 (2 H, m), 7,68 - 7,72 (1 H, m), 7,66 (1 H, dd, J = 7,92, 2,20 Hz), 7,42 - 7,60 (4 H, m), 7,27 (1 H, d), 7,12 - 7,16 (1 H, m), 6,90 - 7,08 (1 H, m), 1,91 (3 H, d, J = 11,88 Hz), 1,63 - 1,67 (6 H, m).

Ejemplo 76-32

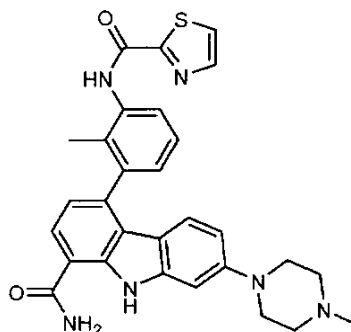
RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO*-d) δ ppm 10,56 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, $J = 8,36$ Hz), 7,67 (1 H, d, $J = 1,32$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J = 7,92$ Hz), 7,41 - 7,44 (2 H, m), 7,32 - 7,37 (1 H, m), 7,19 (1 H, dd, $J = 8,36, 1,54$ Hz), 7,00 - 7,10 (4 H, m), 4,77 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 1,95 (3 H, s), 1,63 (6 H, s)

5 **Ejemplo 76-51**

RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO*-d) δ ppm 10,59 (1 H, d), 8,18 (2 H, d, $J = 7,26$ Hz), 7,71 (1 H, dd, $J = 10,01, 0,99$ Hz), 7,65 (1 H, t, $J = 7,70$ Hz), 7,41 - 7,59 (5 H, m), 7,20 - 7,29 (1 H, m), 7,07 (1 H, dd, $J = 17,83, 7,70$ Hz), 6,87 - 7,15 (1 H, m), 2,00 (1 H, d, $J = 14,97$ Hz), 1,89 (3 H, d, $J = 12,54$ Hz), 1,64 (6 H, s).

Ejemplo 77-110 Preparación de 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

Una mezcla de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA (Ejemplo 66-3, 40 mg, 0,076 mmol), ácido 5-fluoropicolínico (16,1 mg, 0,114 mmol), HOAT (15,5 mg, 0,114 mmol) y EDC (29,1 mg, 0,152 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se trató con DIEA (0,265 ml, 1,516 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 4 h, después se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color pardo claro (20 mg, 37 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,47 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,21 (1 H, dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz), 7,85 - 7,91 (1 H, m), 7,78 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (1 H, td, $J = 8,6, 2,9$ Hz), 7,33 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,09 - 7,16 (1 H, m), 7,07 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,91 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,81 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,59 (1 H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 3,71 - 3,84 (2 H, m), 3,44 - 3,55 (2 H, m), 3,10 - 3,19 (2 H, m), 2,91 - 3,04 (2 H, m), 2,87 (3 H, s), 1,93 (3 H, s). Espectro de masas m/z 537,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 77-2Preparación de N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

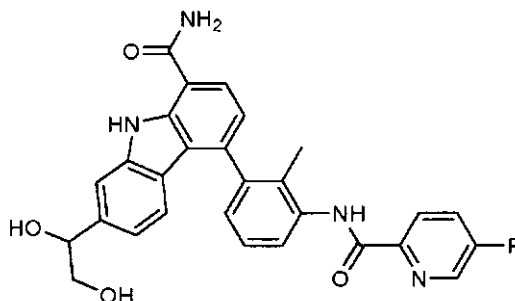
Una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA (Ejemplo 66-3, 30 mg, 0,047 mmol) y TEA (0,026 ml, 0,187 mmol) en DCM-THF (2:1, 3 ml) se trató con cloruro de tiazol-2-carbonilo, sal de ácido clorhídrico (8,3 mg, 0,056 mmol) y se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 56 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (1 H, s), 10,38 (1 H, s), 8,09 - 8,14 (1 H, m), 8,07 (1 H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,04 (1 H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,41 (1 H, s a), 7,34 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,13 (1 H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,87 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,75 (1 H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,63 (1 H, dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz), 3,69 - 3,79 (2 H, m), 3,43 - 3,50 (2 H, m), 3,06 - 3,18 (2 H, m), 2,87 - 2,97 (2 H, m), 2,79 (3 H, s a), 1,87 (3 H, s). Espectro de masas m/z 525,1 ($M+H$) $^+$.

El siguiente compuesto también se preparó usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 77-1:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
77-3	N-(3-(1-carbamoyl-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiltiazol-2-carboxamida (preparada en forma de la sal TFA)	539,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 78-1

Preparación de 7-(1,2-dihidroxietil)-4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



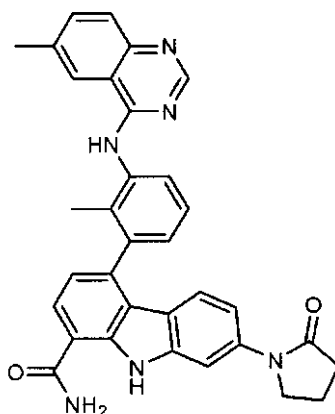
- 5 Una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 70-4, 28 mg, 0,075 mmol), ácido 5-fluoropicolínico (15,8 mg, 0,112 mmol), HOAT (18,3 mg, 0,134 mmol) y EDC (28,6 mg, 0,149 mmol) en acetonitrilo-THF (2:1, 3 ml) se trató con DIEA (0,039 ml, 0,224 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. El residuo de la concentración de las fracciones de efluente adecuadas se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para
- 10 proporcionar 7-(1,2-dihidroxietil)-4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (1 H, s), 10,38 (1 H, s), 8,74 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,28 (1 H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 8,10 - 8,23 (1 H, m), 7,95 - 8,04 (2 H, m), 7,87 - 7,93 (1 H, m), 7,72 (1 H, s), 7,46 - 7,52 (1 H, m), 7,43 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,82 - 6,92 (2 H, m), 5,22 (1 H, t, J = 3,5 Hz), 4,66 - 4,72 (1 H, m), 4,56 - 4,64 (1 H, m), 3,44 (2 H, t, J = 6,1 Hz), 1,97 (3 H, s). Espectro de masas m/z 521,3 (M+Na)⁺.
- 15

El siguiente compuesto también se preparó usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 78-1.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
78-2	7-(1,2-dihidroxietil)-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	484,4 (M+H) ⁺

Ejemplo 79-1

Preparación de 4-(2-metil-3-(6-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



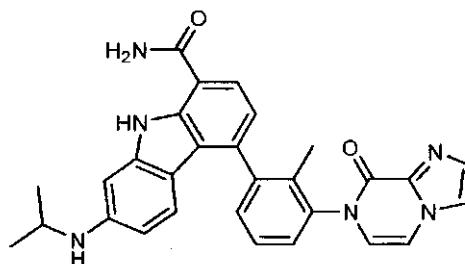
Una suspensión de 4-cloro-6-metilquinazolina (preparado por el procedimiento usado en las Etapas 1 y 2 de la preparación del Intermedio 32-1, 16,81 mg, 0,094 mmol) y 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 65-1, 25 mg, 0,063 mmol) en isopropanol (0,75 ml) se trató con hidrógeno cloruro (4 M en 1,4-dioxano) (0,019 ml, 0,075 mmol) y se calentó por irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 45 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. El residuo de la concentración de las fracciones de efluente adecuadas se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(2-metil-3-(6-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color castaño (7,4 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,43 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 7,67 - 7,77 (2 H, m), 7,46 - 7,58 (2 H, m), 7,36 (1 H, dd, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,21 - 7,30 (2 H, m), 7,13 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 3,98 - 4,07 (2 H, m), 2,65 (2 H, t, J = 8,1 Hz), 2,60 (3 H, s), 2,18 - 2,28 (2 H, m), 1,96 (3 H, s). Espectro de masas m/z 541,5 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 79-1, usando la cloroquinazolina adecuada en lugar de 4-cloro-6-metilquinazolina.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
79-2	4-(2-metil-3-(7-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	541,5 (M+H) ⁺
79-3	4-(3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	545,4 (M+H) ⁺
79-4	4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	545,4 (M+H) ⁺

Ejemplo 80-1

Preparación de 7-(isopropilamino)-4-(2-metil-3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Etapas Una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (33 mg, 0,036 mmol) y triciclohexilfosfina (0,182 ml, 0,173 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), purgada con nitrógeno, se combinó con 4-bromo-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 61-5, 250 mg, 0,722 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (202 mg, 0,794 mmol) y acetato potásico (142 mg, 1,444 mmol). La mezcla se calentó con agitación en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 5,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 60:40 a 20:80 de hexano-EtOAc) para proporcionar 7-(isopropilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido impuro de color amarillo (pureza de aprox. 35 %, 170 mg, 21 %), usado sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 394,2 (M+H)⁺.

Etapas 2 Una suspensión de 7-(isopropilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida impura (60 mg, 0,053 mmol), sal de TFA de 7-(3-bromo-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (Intermedio 11-1, 22,3 mg, 0,053 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3,1 mg, 0,003 mmol) y carbonato sódico acuoso 2 M (0,080 ml, 0,160 mmol) en tolueno-etanol (4:1, 1,3 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron y el residuo se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 7-(isopropilamino)-4-(2-metil-3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 - 10,99 (1 H, m), 8,01 (1 H, s a), 7,83 (1 H, dd, J = 4,5, 1,0 Hz), 7,68 - 7,77 (1 H, m), 7,59 - 7,67 (1 H, m), 7,38 - 7,50 (3 H, m), 7,24 - 7,38 (2 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,76 - 6,87 (1,55 H, m), 6,73 (1 H, dd, J = 7,4, 1,9 Hz), 6,48 (0,45 H, d, J = 8,8 Hz), 6,13 - 6,29 (1 H, m), 5,44 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 3,40 - 3,55 (1 H, m), 1,70 (3 H, d, J = 11,4 Hz), 1,09 (6 H, td, J = 5,8, 3,4 Hz). Espectro de masas m/z

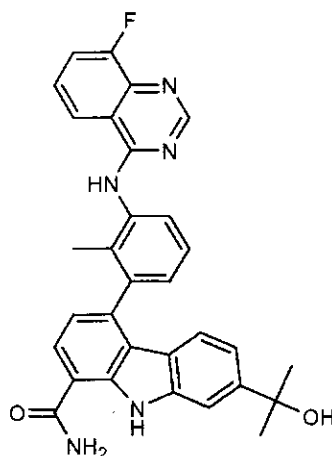
491,3 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto también se preparó usando procedimientos demostrados en el Ejemplo 80-1, usando el Intermedio 29-1 en lugar del Intermedio 11-1.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
80-2	7-(isopropilamino)-4-(2-metil-3-(2-metil-8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	505,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 81-1

5 Preparación de 4-(3-(8-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



Etapas 1 Una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (274 mg, 0,30 mmol) y triciclohexilfosfina (1,51 ml, 1,438 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml), purgada con nitrógeno, se combinó con 4-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 73-1, 2,08 g, 5,99 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,826 g, 7,19 mmol) y acetato potásico (1,176 g, 11,98 mmol). La mezcla se calentó con agitación en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 60:40 de hexano-EtOAc a EtOAc) para proporcionar 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido impuro de color amarillo (2,03 g, 72 %), usado sin purificación adicional. Espectro de masas m/z 377,2 (M+H-H₂O)⁺.

Etapas 2 Una mezcla de 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (pureza aprox. del 60 %, 35 mg, 0,053 mmol), N-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-amina (Intermedio 32-7, 17,69 mg, 0,053 mmol) y carbonato sódico acuoso 2 M (0,067 ml, 0,133 mmol) en tolueno (0,8 ml) y etanol (0,200 ml) se purgó con argón, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3,1 mg, 0,003 mmol) y se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones de efluente adecuadas se trataron con NaHCO₃ (ac.) y se concentraron parcialmente a ta. La suspensión acuosa se filtró y el precipitado se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-(3-(8-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (18,0 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (1 H, s), 10,08 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,35 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 (1 H, s a), 7,99 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J = 10,2, 8,3 Hz), 7,60 (1 H, td, J = 8,1, 5,2 Hz), 7,42 - 7,54 (3 H, m), 7,28 (1 H, dd, J = 7,3, 1,3 Hz), 7,11 (2 H, s), 7,01 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 5,00 (1 H, s), 1,85 (3 H, s), 1,49 (6 H, s). Espectro de masas m/z 520,1 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 81-1 y procedimientos estrechamente relacionados, y usando los Intermedios mostrados en lugar del Intermedio 32-7.

Ejemplo/Intermedio	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
81-2	Intermedio 29-2	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-metil-8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	506,3 (M+H) ⁺

(Continuación)

Ejemplo/ Intermedio	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
81-3	Intermedio 29-1	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(3-metil-8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	506,3 (M+H) ⁺
81-4	Intermedio 31-1	4-(3-((1H-indazol-1-il)metil)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,3 (M+H) ⁺
81-5	Intermedio 31-2	4-(3-((2H-indazol-2-il)metil)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,3 (M+H) ⁺
81-6	Intermedio 31-3	4-(3-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,3 (M+H) ⁺
81-7	Intermedio 30-1	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-oxo-3-m-tolilimidazolidin-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	555,3 (M+Na) ⁺
81-8	Intermedio 32-2	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(6-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	516,4 (M+H) ⁺
81-9	Intermedio 32-5	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(7-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	516,5 (M+H) ⁺
81-10	Intermedio 32-4	4-(3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	520,4 (M+H) ⁺
81-11	Intermedio 32-3	4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	520,4 (M+H) ⁺
81-12	Intermedio 32-8	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(6-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	532,1 (M+H) ⁺
81-13	Intermedio 32-1	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	532,1 (M+H) ⁺
81-14	Intermedio 32-6	4-(3-(5-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	520,1 (M+H) ⁺
81-15	Intermedio 41-2	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(6-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	535,2 (M+H) ⁺
81-16	Intermedio 41-4	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	502,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
81-17	Intermedio 41-3	4-(3-(5-hidroxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	542,1 (M+Na) ⁺
81-18	Intermedio 41-5	4-(3-(7-cloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	538,2 (M+H) ⁺
81-19	Intermedio 41-1	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	504,1 (M+H) ⁺
81-20	Intermedio 41-6	4-(3-(6-fluoro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	522,1 (M+H) ⁺
81-21	Intermedio 41-7	4-(3-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	490,1 (M+Na) ⁺
81-22	Intermedio 41-8	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	466,1 (M+H) ⁺
81-23	Intermedio 41-9	4-(3-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	452,1 (M+H-H ₂ O) ⁺

(Continuación)

Ejemplo/ Intermedio	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
81-24	Intermedio 42-1	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(isobenzofuran-1(3H)-ilidenmetil)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	471,0 (M+H-H ₂ O) ⁺
Intermedio 81-25	2,6-dibromotolueno	4-(3-bromo-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	419, 421 (M+H) ⁺
81-26	Intermedio 32-9	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	502,2 (M+H) ⁺
Intermedio 81-27	Intermedio 41-10	ácido 1-(3-(1-carbamoil-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico	468,3 (M+H-H ₂ O) ⁺
81-28	Intermedio 30-3	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	542,1 (M+Na) ⁺
81-29	Intermedio 30-4	4-(3-(3- <i>terc</i> -butil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	521,1 (M+Na) ⁺
81-30	Intermedio 45-1	4-(3-(4-carbamoil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	507,0 (M+Na) ⁺
81-31	Intermedio 22-1	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-((2-oxoindolin-3-iliden)metil)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	484,1 (M+H-H ₂ O) ⁺
81-32	Intermedio 55-1	4-(3-(5-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	528,0 (M+Na) ⁺
81-33	Intermedio 1-3	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(6-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	502,0 (M+H-H ₂ O) ⁺
81-34	Intermedio 30-2	4-(3-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	555,2 (M+Na) ⁺
81-35	Intermedio 56-1	7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	539,1 (M+Na) ⁺
81-36	Intermedio 57-1	1-(3-(1-carbamoil-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo	573,2 (M+H-H ₂ O) ⁺

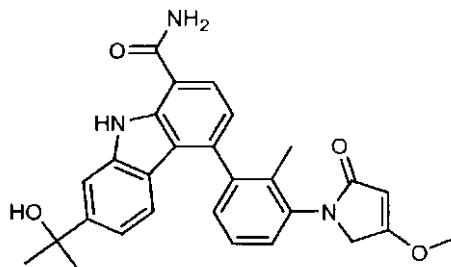
Ejemplo 81-15

RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO*-d) δ ppm 8,09 - 8,15 (1 H, m), 7,61 - 7,68 (2 H, m), 7,38 - 7,42 (2 H, m), 7,22 - 7,33 (3 H, m), 7,09 - 7,15 (1 H, m), 6,86-6,93 (1 H, m), 6,74 (1 H, t), 4,03 - 4,09 (1 H, m), 3,87 (3 H, d, J = 2,42 Hz), 3,76 - 3,85

(1 H, m), 3,18 - 3,30 (1 H, m), 3,09 (1 H, ddd, J = 16,29, 5,39, 5,17 Hz), 1,97 - 2,02 (3 H, m), 1,61 - 1,66 (6 H, m).

Ejemplo 82-1

Preparación de 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



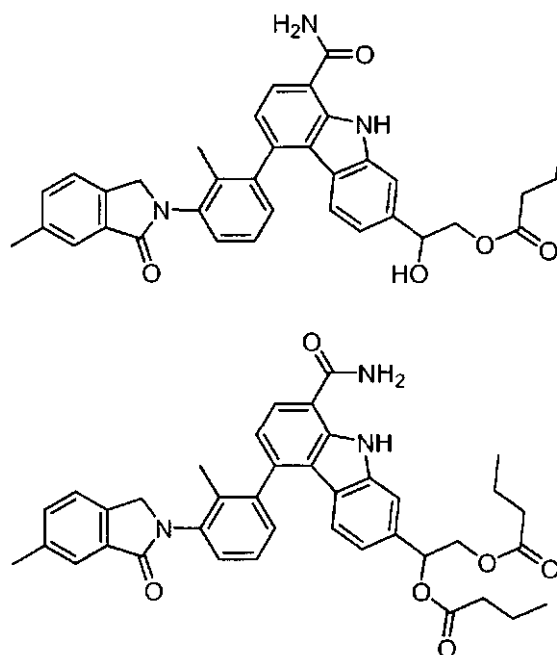
5

Una mezcla de 4-(3-bromo-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 81-25, 70 mg, 0,160 mmol), 4-metoxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (362 mg, 3,20 mmol), carbonato de cesio (78 mg, 0,24 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (14,7 mg, 0,016 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 27,8 mg, 0,048 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó mediante irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (ac.), se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa, y las fracciones de efluente adecuadas se trataron con NaHCO₃ (ac.) y se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,91 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 0,88 Hz), 7,39 - 7,46 (2 H, m), 7,31 - 7,34 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, J = 8,47, 1,65 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 5,29 (1 H, s), 4,37 - 4,49 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 1,90 (3 H, s), 1,58 (3 H, s), 1,57 (3 H, s). Espectro de masas m/z 492,0 (M+Na)⁺.

Ejemplos 83-1 y 83-2

Preparación de butirato de (RS)-2-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxietil y dibutirato de (RS)-1-(R-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo

20



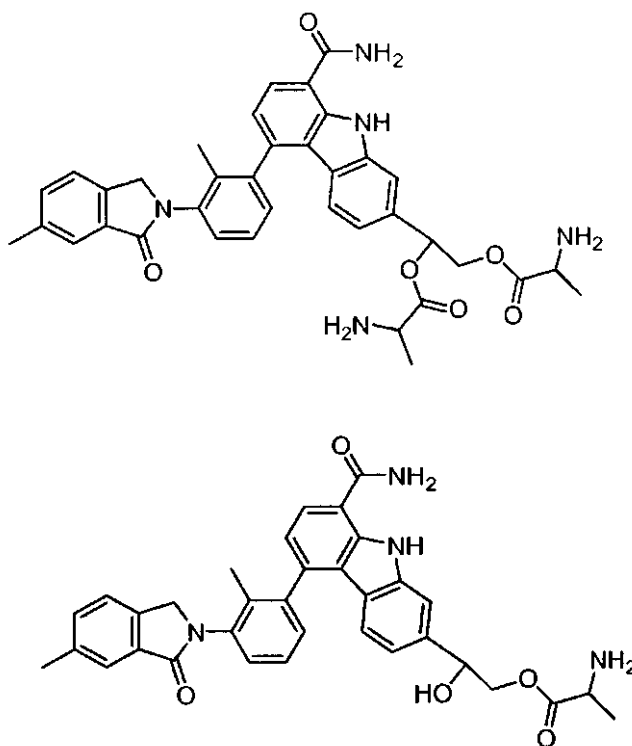
Una solución de 7-(1,2-dihidroxietil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 70-11, 30 mg, 0,059 mmol), anhídrido butírico (29 µl, 0,178 mmol) y piridina (48 µl, 0,593 mmol) en THF-DCM (1:1, 2,4 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadió más cantidad de anhídrido butírico (0,03 ml, 3 equiv.) y la mezcla se agitó de nuevo a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las

25

fracciones de efluente adecuadas se concentraron parcialmente y la suspensión acuosa resultante se trató con NaHCO₃ (ac.). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar butirato de (RS)-2-(8-carbamoyl-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxiethyl en forma de un sólido de color blanco (Ejemplo 83-1, 10,5 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (1 H, s), 8,19 (1 H, s a), 8,02 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 10,1 Hz), 7,54 - 7,64 (3 H, m), 7,50 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 7,34 (1 H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 6,93 - 7,06 (3 H, m), 5,60 (1 H, dd, J = 8,9, 4,3 Hz), 4,89 - 4,94 (2 H, m), 4,82 - 4,89 (1 H, m), 4,05 - 4,13 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 2,27 (2 H, td, J = 7,3, 1,1 Hz), 1,83 (3 H, s), 1,51 (2 H, cd, J = 7,3, 1,8 Hz), 0,83 (3 H, td, J = 7,4, 2,2 Hz). Espectro de masas m/z 599,2 (M+Na)⁺. También se aisló dibutirato de (RS)-1-(8-carbamoyl-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo en forma de un sólido de color blanco (Ejemplo 83-2, 16 mg, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,87 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,57 (2 H, d, J = 10,1 Hz), 7,34 - 7,48 (4 H, m), 7,30 (1 H, dd, J = 6,9, 1,9 Hz), 6,89 - 7,06 (3 H, m), 5,95 - 6,11 (1 H, m), 4,80 (2 H, s), 4,21 - 4,36 (2 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,24 - 2,33 (2 H, m), 1,19 (2 H, td, J = 7,3, 1,1 Hz), 1,80 (3 H, s), 1,44 - 1,63 (4 H, m), 0,76 - 0,90 (6 H, m). Espectro de masas m/z 668,3 (M+Na)⁺.

Ejemplo 83-3 y 83-4

Preparación de bis(2-aminopropanoato) de 1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo y 2-aminopropanoato de 2-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxietilo



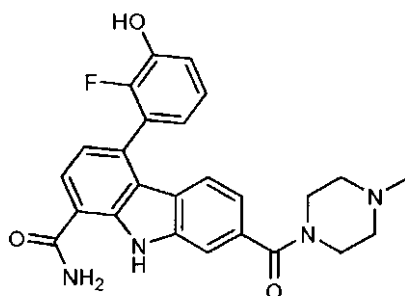
Una solución de 7-(1,2-dihidroxiethyl)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 70-11, 30 mg, 0,059 mmol), ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (11,8 mg, 0,062 mmol), EDC (34,1 mg, 0,178 mmol) y DMAP (2,2 mg, 0,018 mmol) en DMF (2,4 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadieron más cantidades de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (16 mg) y EDC (17 mg, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó de nuevo a ta durante una noche. Se añadió TFA (0,3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h, después a 60 °C durante 2 h, después a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de efluente adecuadas se concentraron, se trataron con cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) y agua, y la mezcla se liofilizó para proporcionar bis(2-aminopropanoato) de 1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo, sal de ácido clorhídrico, en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,44 - 11,63 (1 H, m), 8,43 (6 H, s a), 8,17 (1 H, s a), 7,93 - 8,06 (1 H, m), 7,69 - 7,85 (1 H, m), 7,34 - 7,62 (6 H, m), 7,16 - 7,29 (1 H, m), 6,86 - 7,09 (3 H, m), 5,98 - 6,17 (1 H, m), 4,72 - 4,96 (2 H, m), 4,31 - 4,65 (2 H, m), 3,96 - 4,25 (2 H, m), 2,38 (3 H, s), 1,76 (3 H, s), 1,43 (3 H, dd, J = 7,0, 3,7 Hz), 1,24 - 1,38 (3 H, m). Espectro de masas m/z 648,2 (M+H)⁺. También se aisló 2-aminopropanoato de 2-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxiethyl, sal de TFA, en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,85 - 7,91 (1 H, m), 7,53 - 7,60 (2 H, m), 7,38 - 7,48 (4 H, m), 7,26 - 7,33 (1 H, m), 7,02 - 7,09 (1 H, m), 6,94 - 7,02 (2 H, m), 5,90 - 5,97 (0,3 H, m), 4,99 (0,7 H, dd, J = 7,3, 3,7 Hz), 4,78 - 4,84 (2 H, m), 3,72 - 4,42 (3 H, m), 2,38 (3 H, s), 1,75 - 1,82 (3 H, m), 1,34 - 1,57 (3 H, m). Espectro de masas m/z 577,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en los Ejemplos 83-1 a 83-4, usando el ácido o anhídrido de ácido adecuado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
83-5	diacetato de 1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo	612,2 (M+Na) ⁺
83-6	bis(2-amino-3-metilbutanoato) de 1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo (preparado en forma de la sal de ácido clorhídrico)	704,2 (M+H) ⁺
83-7	2-amino-3-metilbutanoato 2-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxietilo (preparado en forma de la sal TFA)	605,1 (M+H) ⁺

Intermedio 84-1

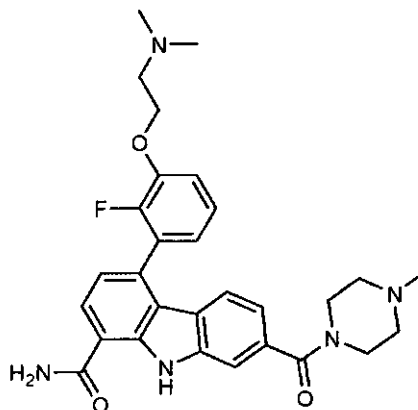
Preparación de 4-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una solución de 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 3-137, 3,6 g, 7,82 mmol) en DCM (42 ml) se agitó a 0 °C y se trató con tribromuro de boro (1 M en DCM, 94 ml, 94 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató lentamente con metanol. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra (eluyendo con 90:10 de EtOAc-metanol) para proporcionar 4-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color claro (2,0 g, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,59 (s a, 1 H), 7,17 (m, 3 H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,51 (s a, 2 H), 3,34 (m, 5 H), 2,34 (s a, 4 H). Espectro de masas m/z 447,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 85-1

Preparación de 4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Una mezcla de 4-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 84-1, 20 mg, 0,045 mmol) y trifenilfosfina soportada por polímero (2,63 mmol/g, 0,358 mmol) en 1,4-dioxano se trató a 0 °C con una solución de azodicarboxilato de dietilo (19,5 mg, 0,157 mmol) en THF (0,5 ml), seguido después de 5 min por

5

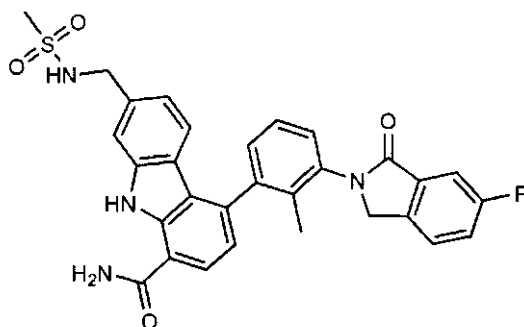
una solución de 2-(dimetilamino)etanol (10 mg, 0,112 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente por irradiación de microondas a 90-100 °C durante 30 min. La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con metanol y los filtrados se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar 4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas m/z 518,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 85-1, usando el alcohol adecuado, en lugar de 2-(dimetilamino)etanol.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Espectro de masas
85-2	4-(2-fluoro-3-fenetoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	551,2 (M+H) ⁺
85-3	4-(2-fluoro-3-(isopentiloxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	517,2 (M+H) ⁺
85-4	4-(2-fluoro-3-propoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,2 (M+H) ⁺
85-5	4-(2-fluoro-3-(3-fenilpropoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	565,2 (M+H) ⁺
85-6	4-(2-fluoro-3-(4-fenilbutoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	579,2 (M+H) ⁺
85-7	4-(2-fluoro-3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	558,2 (M+H) ⁺
85-8	4-(3-etoxi-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	475,2 (M+H) ⁺
85-9	4-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	537,2 (M+H) ⁺
85-10	4-(2-fluoro-3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	567,2 (M+H) ⁺
85-11	4-(2-fluoro-3-isobutoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	503,2 (M+H) ⁺
85-12	4-(2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	544,2 (M+H) ⁺
85-13	4-(2-fluoro-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	558,2 (M+H) ⁺
85-14	4-(2-fluoro-3-isopropoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	489,2 (M+H) ⁺
85-15	4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	541,2 (M+H) ⁺
85-16	4-(2-fluoro-3-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	539,2 (M+H) ⁺
85-17	4-(2-fluoro-3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	544,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 86-1

Preparación de 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida

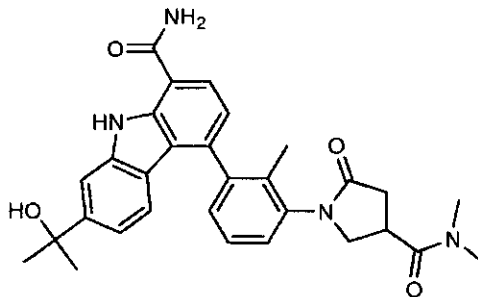


- Una suspensión de 7-(aminometil)-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida (Etapa 2 del Ejemplo 33-1, 100 mg, 0,314 mmol) y TEA (0,110 ml, 0,786 mmol) en DMF-THF-DCM (25:25:50, 6 ml) se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (37 μ l, 0,471 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ (ac.) y EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 4-bromo-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, 88 %). Sin purificación, usando el procedimiento del Ejemplo 3-2, este material (25 mg, 0,063 mmol) y 6-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isindolin-1-ona (Intermedio 50-5, 27,8 mg, 0,076 mmol) se convirtieron en 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (22 mg, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (1 H, s), 8,20 (1 H, s a), 8,03 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,70 - 7,78 (2 H, m), 7,45 - 7,67 (6 H, m), 7,36 (1 H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,00 - 7,07 (2 H, m), 6,93 - 7,00 (1 H, m), 4,86 - 5,04 (2 H, m), 4,26 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 2,87 (3 H, s), 1,84 (3 H, s). Espectro de masas m/z 557,1 (M+H)⁺.
- Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 86-1 y procedimientos estrechamente relacionados, y usando los Intermedios mostrados en lugar de Intermedio 50-5.

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
86-2	Intermedio 50-8	4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	553,1 (M+H) ⁺
86-3	Intermedio 50-51	4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	582,1 (M+H) ⁺
86-4	Intermedio 50-48	4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	570,0 (M+H) ⁺

Ejemplo 87-1

Preparación de 4-(3-(4-(dimetilcarbamoil)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

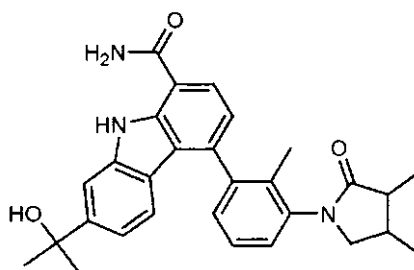


- Una solución de ácido 1-(3-(1-carbamoil-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (Intermedio 81-27, 49 mg, 0,101 mmol), dimetilamina (2 M en THF, 0,252 ml, 0,505 mmol), EDC (38,7 mg, 0,202 mmol) y HOBt (30,9 mg, 0,202 mmol) en THF (2 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadieron más cantidades de dimetilamina (2 M en THF, 0,252 ml, 0,505 mmol), EDC (38,7 mg, 0,202 mmol) y HOBt (30,9 mg, 0,202 mmol), junto con DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó de nuevo durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó

con NaHCO₃ (ac.), se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa, y las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajeron dos veces con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con DCM-metanol-amoniaco) para proporcionar 4-(3-(4-(dimetilcarbamoyl)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi

Ejemplo 88-1

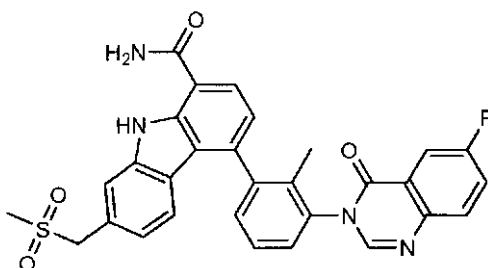
Preparación de 4-(3-(3 A-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi



Una mezcla de 4-(3-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 81-21, 20 mg, 0,043 mmol) y formiato amónico (27,0 mg, 0,428 mmol) en metanol (5 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbón (20 mg, 0,019 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 2 h. Se añadió más cantidad de formiato amónico (27,0 mg, 0,428 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadieron más formiato amónico (57 mg) y paladio al 10 % sobre carbón (40 mg), y después de 6 h más, se añadió más cantidad de formiato amónico (57 mg). La mezcla se agitó de nuevo durante una noche, después se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones de efluente adecuadas se hicieron básicas con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(3-(3,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 55 %), que fue una mezcla de diastereómeros. Espectro de masas m/z 452,1 (M+H-H₂O)⁺.

Ejemplo 89-1

Preparación de 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida



Etapa 1 Una mezcla de 4-bromo-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 30-2, 403 mg, 1,263 mmol), N-clorosuccinimida (219 mg, 1,642 mmol) y trifetilfosfina (431 mg, 1,642 mmol) en DCM (50 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se lavó con salmuera y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase acuosa se filtró y el precipitado recogido se lavó con agua. Las fases orgánicas y el precipitado recogido se combinaron y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y DMSO (5 ml) y la solución se trató con tiometóxido sódico (115 mg, 1,642 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc-hexano) para proporcionar 4-bromo-7-(metiltiometil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (168 mg, 38 %) usada sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,67 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 - 7,52 (2 H, m), 7,36-7,41 (1 H, m), 7,26 - 7,29 (1 H, m), 3,87 (2 H, s), 2,03 (3 H, s). Espectro de masas m/z 349, 351 (M+H)⁺.

Etapa 2 Una suspensión de 4-bromo-7-(metiltiometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (168 mg, 0,481 mmol) en DCM (10 ml) y THF (2 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxisbenzoico (166 mg, 0,962 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se trató con NaHCO₃ (ac.) y la fase orgánica se separó. El sólido insoluble en la fase acuosa se recogió

por filtración y se lavó con agua. La fase orgánica y el precipitado se combinaron y la mezcla se concentró. El residuo se trituró con metanol para proporcionar 4-bromo-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 98 %), usado sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ xx. Espectro de masas m/z 403, 405 (M+H) $^+$.

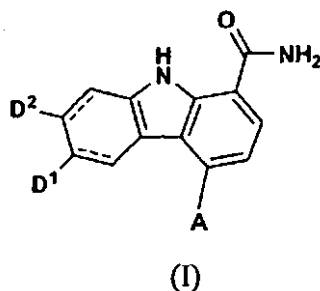
- 5 Etapas 3 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31-1 pero usando THF como disolvente en lugar de tolueno-etanol, se convirtieron 4-bromo-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida (50 mg, 0,131 mmol) y 6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (Intermedio 50-27, 50 mg, 0,131 mmol) en 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 22 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,20 - 8,28 (1 H, m), 7,95 - 8,02 (2 H, m), 7,82 - 7,89 (1 H, m), 7,66 - 7,71 (1 H, m), 7,56 - 7,66 (2 H, m), 7,47 - 7,56 (1 H, m), 6,97 - 7,33 (3 H, m), 4,46 - 4,52 (2 H, m), 2,84 (3 H, s), 1,90 (3 H, s). Espectro de masas m/z 555,0 (M+H) $^+$.
- 10

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos demostrados en el Ejemplo 89-1 y procedimientos estrechamente relacionados, usando los Intermedios mostrados en lugar de Intermedio 50-27.

Ejemplo	Materiales de partida	Nombre del compuesto	Espectro de masas
89-2	Intermedio 50-5	4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	542,1 (M+H) $^+$
89-3	Intermedio 50-6	4-(3-(5-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida	554,1 (M+H) $^+$

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal del mismo, en la que

las líneas de puntos son enlaces simples o dobles;

A es halo, carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 B, arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con 0-3 B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B;

B es R¹, halógeno, ciano, nitro, -O-R¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -N(C(=O)O-R¹)₂, -NR¹¹S(=O)₂-R¹, -N(S(=O)₂-R¹)₂ o -NR¹¹-R¹;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}; R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

uno de D¹ y D² es D y el otro es H o halo;

D es -R², halógeno, -(C(R¹¹))₂-R², -O-R², -C(=O)-R², -C(=O)O-R², -C(=O)NR¹¹-R², -S(=O)₂-R², -S(=O)-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)O-R², -NR¹¹S(=O)₂-R², -NR¹¹-R², -C(=O)NR¹¹-O-R², -OC(=O)O-R², -O¹C(=O)-R² o CH=N-OH;

con la condición de que A no sea halo cuando D es -C(=O)O-R²;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;

R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, CH₂-fenilo o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

como alternativa, R¹¹ y junto con otro R¹¹, R¹ o R² en el mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino o 4-(alquil C₁₋₆)piperazino;

R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, como alternativa dos R^a en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono adyacentes forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en la que n se selecciona entre 1 o 2;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-1 R^f;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

R^f es hidrógeno, halo, NH₂, OH o OCH₃;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

p es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:

las líneas de puntos son enlaces simples o dobles;

A es halo, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 B, arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con 0-3 B, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B, un heteroarilo de

5 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B;
B es R¹, halógeno, ciano, nitro, -O-R¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹, -NR¹¹C(=O)O-R¹, -NR¹¹S(=O)₂-R¹, -N(S(=O)₂-R¹)₂ o -NR¹¹-R¹;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{1a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a},
10 R^{1a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;
uno de D¹ y D² es D y el otro es H;

D es -R², halógeno, -(C(R¹¹)₂)_r-R², -O-R², -C(=O)-R², -C(=O)O-R², -C(=O)NR¹¹-R², -S(=O)₂-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)O-R², -NR¹¹S(=O)₂-R² o -NR¹¹-R²;

20 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a};

25 R^{2a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 como alternativa, R¹¹ y junto con otro R¹¹, R¹ o R² en el mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino o 4-(alquil C₁₋₆)piperazino;

R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, como alternativa dos R^a en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono adyacentes forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- o -O-CF₂-O-, en la que n se selecciona entre 1 o 2;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^d;

40 R^c es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^b, -NR^cR^c, -NR^cC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

45 p es 0, 1 o 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

D es un -R², -(CH₂)_r-R², -O-R², -C(=O)-R², -C(=O)O-R², -C(=O)NR¹¹-R², -S(=O)₂-R², -S(=O)-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)O-R², -NR¹¹S(=O)₂-R² o -NR¹¹-R²;

50 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a};

55 R^{2a} es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, OR^b, SR^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NR¹¹R¹¹, -C(O)NR¹¹R¹¹, -NR^bC(O)R^c, -NR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, en donde el carbociclo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-2 R^a;

r es 0, 1 o 2.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

60 A es halo, carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 B, arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con 0-3 -B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B;

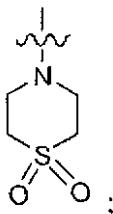
B es R¹, halógeno, ciano, nitro, -O-R¹, -C(=O)-R¹, -C(=O)O-R¹, -C(=O)NR¹¹-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹,

$-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^1$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1$, $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1)_2$ o $-\text{NR}^{11}-\text{R}^1$;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} .

5. El compuesto de las reivindicaciones 1, 3 o 4, en el que

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{2a} , etenilo, cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{2a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en donde el heterociclo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo (oxazolidin-ona), imidazolidinilo (imidazolidin-ona), dioxalanilo o

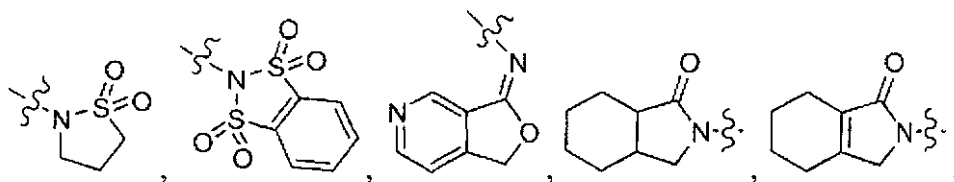


un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a} , en donde el heteroarilo es pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tiazolilo.

6. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 3-5, en el que

A es carbociclo C_6 sustituido con 0-3 B, arilo C_{6-10} mono o bicíclico, sustituido con 0-3 B, un heterociclilo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B, en donde el heterociclo es cromanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 B, en donde el heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{1a} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{1a} , un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en donde el heterociclo es 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, isoindolinilo, imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona, 1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona, 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina, ftalazina, isoquinolin-1(2H)-ona, isoindolinilo, isoindolina-1,3-diona, quinazolin-4(3H)-ona,



pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a} , en el que el heteroarilo es indazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinazolin-4(3H)-ona piridinilo o tiazolilo.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 3-6, en el que

R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f , haloalquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3-6 miembros, o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S($\text{O})_p$, en la que el heterociclo es pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, triazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, benzofurilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzodiazinilo o benzofurazanilo;

R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^d ;

R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f , cicloalquilo C_{3-6} o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-1 R^f ;

R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, alquilo C_{1-6} o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo;

R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo;

R^f es hidrógeno, halo o NH_2 ;

r es 0 o 1.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, en el que

R^a es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3-6 miembros fenilo o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que

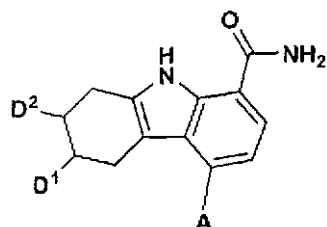
comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde el heterociclo es tiazolilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidinona, R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^d;

5 R^c es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

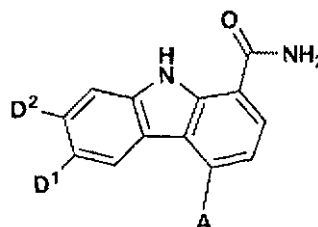
R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^c, -C(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o (CH₂)_r-fenilo;

R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_r-fenilo.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8, que es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)

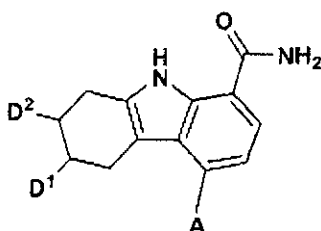


(Ia)

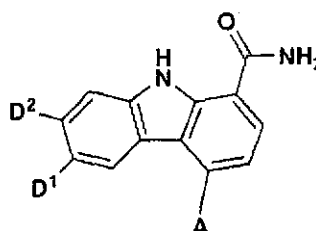


(Ib)

10. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 3-8, que es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

A es carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 B, en donde el carbociclo es ciclohexilo o ciclohexenilo, arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo arilo es fenilo o naftilo; un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en el que el grupo heterocíclico es cromanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, pirrolidinilo o piperidinilo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 -B, en donde el grupo heteroarilo es piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo;

B es R¹, halógeno, -C(=O)O-R¹, -S(=O)₂-R¹, -NR¹¹C(=O)-R¹, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹, -NR¹¹S(=O)₂-R¹, N(S(=O)₂-R¹)₂, o -NR¹¹-R¹;

R¹ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^{1a}, fenilo sustituido con 0-3 R^{1a}, un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{1a}, en donde el heteroarilo es piridilo o tiazolilo;

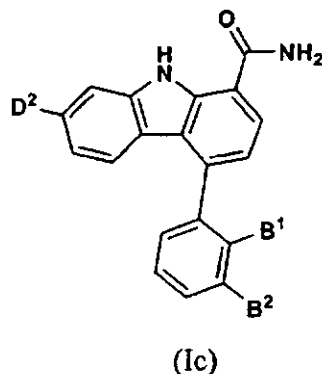
uno de D¹ y D² es D y el otro es hidrógeno;

D es R², -C(=O)-R², -OR², -C(=O)NR¹¹-R², NR¹¹C(=O)R², NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², NR¹¹S(=O)₂-R² o -NR¹¹-R²;

R² es hidrógeno, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el heterociclilo es tetrazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

R^{2a} es alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo y t-butilo, sustituido con 0-1 R^a.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Ic):

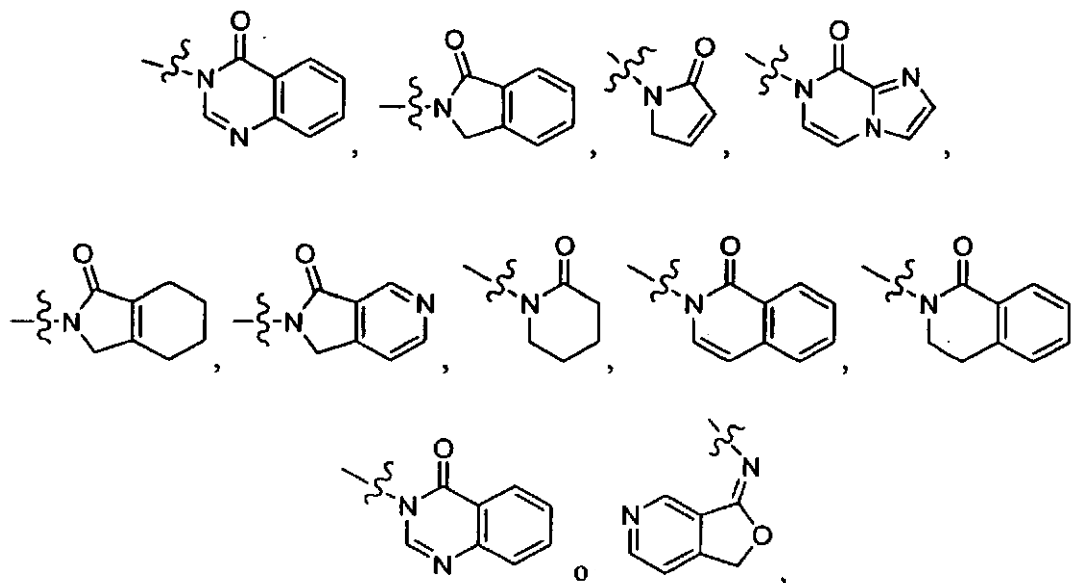


o una sal del mismo, en la que

B¹ es metilo o flúor;

5 B² es R¹ᵇ, -NR¹¹C(=O)-R¹ᶜ, -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹ᵈ o -NR¹¹-R¹ᵉ;

R¹ᵇ es



estando cualquiera de los mismos sustituido con 0-3 R¹ᵃ;

10 R¹ᶜ es alquilo C₁-₆, fenilo sustituido con 0-2 R¹ᵃ, ciclopropilo, CH₂-tetrazolilo o piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, estando cualquiera de los mismos sustituido con 0-2 R¹ᵃ;

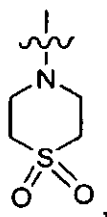
R¹ᵈ es tiazolilo sustituido con 0-1 R¹ᵃ;

R¹ᵉ es quinazolinilo sustituido con 0-1 R¹ᵃ;

15 R¹ᵃ se selecciona entre hidrógeno, halo, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo, CO₂CH₃, N(CH₃)₂, NC(O)CH₃, D² es -R², -(C(R¹¹)₂)-R², -OR², -C(=O)-R², -C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹C(=O)-R², -NR¹¹C(=O)NR¹¹-R², -NR¹¹-R² o -OC(=O)-R²;

con la condición de que D² no sea hidrógeno;

20 R² es hidrógeno, alquilo C₁-₆ sustituido con 0-3 R²ᵃ, ciclopropilo C₃-₁₀ sustituido con 0-3 R²ᵃ, un heterociclilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R²ᵃ, en donde el heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurano, morfolinilo, dioxolanilo, piperidinilo, oxazolidinilo (oxazolidin-ona), imidazolidinilo (imidazolidin-ona),



un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R²ᵃ, en donde el heteroarilo se selecciona entre piridinilo, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo; R²ᵃ es hidrógeno, -(CH₂)ₓORᵇ, -(CH₂)ₓOC(O)Rᵇ, -(CH₂)ₓNR¹¹R¹¹, -NRᵇC(O)NR¹¹R¹¹, -NRᵇS(O)ₚRᶜ, alquilo C₁-₆

sustituido con 0-2 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-2 R^a, en donde el heterociclo se selecciona entre piridinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, imidazolilo, piperidinilo;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f;

R^a es hidrógeno, -OR^b, -NR¹¹R¹¹, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde el heterociclo es imidazolilo o morfolinilo;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆;

R^d es hidrógeno, -OR^e o -NR^eR^e;

R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^f es hidrógeno, NH₂, OH o OCH₃.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre

4-bromo-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-bromo-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;

4-(5-aminonaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(isoquinolin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(7-fluoro-1H-indol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

ácido 5-(1-carbamoil-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-1-naftoico;

ácido 3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-fluorobenzoico, sal trifluoroacetato;

ácido 2-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorofenil)acético, sal trifluoroacetato;

4-(5-amino-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-fluoro-5-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(5-ciano-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(5-acetil-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2,5-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2,6-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(5-acetamidaisoquinolin-8-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

ácido 3-(1-carbamoil-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorobenzoico;

ácido 2-(3-(1-carbamoil-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorofenil)acético;

4-(2-fluorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(1H-indazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(4-amino-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(4-acetamido-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(isoquinolin-8-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

ácido 3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-4-fluorobenzoico, sal trifluoroacetato;

4-(2-(etilcarbamoil)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-(4-fluorofenilcarbamoil)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-oxo-3-m-tolilimidazolidin-1-il)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(3-fluoro-2-(1-oxoisindolin-2-il)piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;

ácido 5-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-1-naftoico, sal trifluoroacetato;

ácido 4-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-3-fluorobenzoico, sal trifluoroacetato;

4-(2-metil-3-(4-metilpiridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;

4-(2-metil-3-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;

4-(2-metil-3-(piridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-metilpiridin-2-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(3-(4-(dimetilamino)benzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(5-acetamido-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(3-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(5-(acetamidometil)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-fluoro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(3-(4-(dimetilamino)benzamido)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-fluoro-3-(4-fluoro-N-metilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(3-(4-fluoro-N-metilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(4-fluoro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(4-(4-fluorobenzamido)piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-fluoro-5-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(2-fluoro-5-(4-fluorobenzamido)metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

4-(3-acetamido-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

- 4-(2-fluoro-5-(4-fluorofenilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(4-fluorofenilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(5-carbamoil-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-carbamoil-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 5 4-(2-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-5-(3-(4-metiltiazol-2-il)ureido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 10 4-(2-fluoro-5-((3-(4-metiltiazol-2-il)ureido)metil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-metilnaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetamido)naftalen-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 15 4-(4-aminonaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(6-cloropiridin-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-metoxifenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-fluorofenil)-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 20 5-(2-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 8-carbamoil-5-(2,6-di-fluorofenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 25 4-(2,3-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2,3-diclorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2,4-diclorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-etoxinaftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(quinolin-8-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 4-(isoquinolin-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(quinolin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(isoquinolin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(quinolin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-aminofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 35 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(piridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-idroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-metoxifenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-acetamidofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-acetamidofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 40 6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(naftalen-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(1H-indol-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(1H-indol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-fluoropiridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(3-metilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 45 4-(3-clorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-clorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-amino-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-5-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 50 4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-etilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 55 4-(2,6-dimetilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-fenil-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(5-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(bifenil-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 60 4-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-ciano-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-amino-2,6-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 65 4-(2,4-difluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-fenoxifenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;

- 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 ácido 4-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)benzoico, sal trifluoroacetato;
 ácido 3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)benzoico, sal trifluoroacetato;
 4-(4-acetamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 5 4-(3-acetamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(metilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(naftalen-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(naftalen-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 10 4-(4-*terc*-butilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(3-(metilsulfonamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-*o*-tolil-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-clorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 15 4-(2-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 5-(2,3-difluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 5-(4-acetamidofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 20 2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-5-(naftalen-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(isoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 25 4-(3-(5-*terc*-butil-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(8-metil-2-fenilcroman-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(6-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 4-(2-(4-fluorofenil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-(4-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida
 35 ;
 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(5-metil-2-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 40 4-(4-hidroxi-2-metil-3-(fenilcarbamoil)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-metil-5-(1-oxoisoindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 45 4-(4-metil-5-(1-oxoisoindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisoindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisoindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(morfolin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 50 4-(5-(4-fluorobenzamido)naftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(1H-indazol-3-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 N²-(3-(dimetilamino)propil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 55 N²-(4-(dimetilamino)butil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 N²-(3-(dimetilamino)propil)-5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 N²-(3-(dimetilamino)propil)-5-(5-etoxi-2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 N²-(3-(dimetilamino)propil)-5-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 60 5-(3-(isoindolin-2-il)-2-metilfenil)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(8-carbamoil-2-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)tiazol-2-il(isopropil)carbamato de
 65 *terc*-butilo;
 5-(furan-3-il)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;

- 5-(benzofuran-2-il)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(3-formilfuran-2-il)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 4-(8-carbamoil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-carbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 5-ciclohexenil-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-(N,N-bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-5-il)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 N²-metil-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N²-metil-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 N²-metil-5-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 N²-metil-5-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(3-(6-ciano-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N²-metil-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 N²-metil-5-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isoindolin-2-il)fenil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 8-carbamoil-5-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 8-carbamoil-5-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 4-(3-(5-fluoro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N⁷-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 8-carbamoil-5-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 8-carbamoil-5-(3-(4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-N⁷,N⁷-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 N⁷,N⁷-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 N⁷,N⁷-dimetil-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(2-(isopropilamino)tiazol-5-il)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 4-(2-(isopropilamino)tiazol-5-il)-N⁷-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 5-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 4-(3-(4-*terc*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(acetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 N-(3-(1-carbamoil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(nicotinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(isonicotinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(1H-imidazol-2-carboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(pirimidina-4-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-4-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-etilpicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-butilpicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

- N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-4,5,
 6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxamida;
 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiltiazol-2-carboxamida;
 5 4-(3-(3-idroksipicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(pirimidin-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxa
 10 mida;
 4-(3-(5-cloropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-bromopicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(5-(trifluorometil)picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-idroksipicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 15 trifluoroacetato;
 4-(3-(5-idroksipicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(5-metilpicolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-bromopirimidina-2-carboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 20 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-2-clorotiazol-5-carboxamida;
 4-(3-(5-cianopicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(5-(pirrolidin-1-il)picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(5-fluoropicolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 25 4-(3-(5-cianopicolinamido)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(5-(pirrolidin-1-il)picolinamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(pirimidina-4-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-fluorofenil)tiazol-2-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 4-(2-metil-3-(2-(piridin-2-il)acetamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida
 ;
 4-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxami
 35 da;
 4-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamid
 a;
 4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-benzamido-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 40 4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2,6-difluoro-4-(4-fluorobenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(3-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 45 trifluoroacetato;
 4-(3-(2-clorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3-clorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3-(dimetilamino)benzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 50 4-(3-(4-cianobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-clorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-acetamidobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(3-(4-metoxibenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 55 trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(4-metilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-isobutiramido-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3,3-dimetilbutanamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 60 trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(3-metilbutanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(4-metilpentanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-pivalamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 65 4-(3-(2-(dimetilamino) acetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;

- 4-(2-metil-3-(2-fenilacetamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-pent-4-inamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-pentanamidofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(4-sulfamoilbenzamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(2-metil-2-fenilpropanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(2-(dimetilamino)benzamido)-2-metil-fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(1-cianociclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-4-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(3-morfolino-propanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propanamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(2-(1H-tetrazol-5-il)acetamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(2-(pirazin-2-il)acetamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-bifenil-4-ilcarboxamido-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenilcarbamoil)benzoato de metilo, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(3-fenilpropanamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(5-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(2-(N-isopropilacetamido)tiazol-5-il)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(2-benzamido-4-metiltiazol-5-il)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 4-(1-(4-fluorobenzol)-1H-indol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de ácido clorhídrico;
 4-(3-(3-(3,4-dimetilfenil)ureido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(3-tiazol-2-ilureido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(3-fenilureido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3-(4-metoxifenil)ureido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(isopropilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobencilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-7-(4-metil piperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(N-isopropilmetilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3-cloropropilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(3-cloro-N-(3-cloropropilsulfonil)propilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-metil-3-(fenilsulfonamido)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-clorofenilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-metoxifenilsulfonamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(1,1,3,3-tetraoxobenzo[d][1,3,2]ditiazol-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(isoquinolin-1-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(ftalazin-1-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

- 4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(7-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5 4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(7-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(6-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 10 trifluoroacetato;
 4-(5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)naftalen-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-ciclohexil-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 1-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-4-il) piperidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo;
 15 (R)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 (R)-4-(3-acetamidopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 (R)-4-(3-benzamidopiperidin-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 (R)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(3-(3-tiazol-2-ilureido)piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 20 4-(5-metil-4-(fenil- carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 ácido 8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxílico;
 ácido 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-carboxílico;
 25 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-N⁷-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 5-(2,6-difluorofenil)-N²-(2-(dimetilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 N⁷-(2-(dimetilamino)etil)-4-(2-fluorofenil)-N⁷-metil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 4-(2-fluorofenil)-7-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-N⁷-metil-N⁷-(2-(metilsulfonil)etil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 7-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 35 5-(2,6-difluorofenil)-N²-(4-(dimetilamino)butil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2,6-difluorofenil)-N²-(3-(dimetilamino)propil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(2,6-difluorofenil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 5-(2,6-difluorofenil)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 40 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(2-(1-(RS)-metilpirrolidin-2-il)etil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(2-morfolinoetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 45 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(piperidin-3-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(piperidin-4-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 N⁷-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 7-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 50 trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-metil-N⁷-(piperidin-3-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-metil-N⁷-(1-(RS)-metilpirrolidin-3-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 55 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(2-fenilpropan-2-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(piperidin-3-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 N⁷-(3-(dimetilamino)fenil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 N⁷-(2-amino-2-oxoetil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 60 trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(3-hidroxibencil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-oxopiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(tiazol-2-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(3-metoxifenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 65 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-N⁷-(4-fluorofenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 N⁷-terc-butil-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;

- N^7 -bencil-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)- N^7 -metil- N^7 -fenil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 N^7 -ciclopropil-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)- N^7 -(piridin-2-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 5 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)- N^7 -(piridin-2-ilmetil)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida, sal trifluoroacetato;
 ácido (2S)-2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxamido)-3-metilbutanoico, sal trifluoroacetato;
 ácido (2S,3S)-2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxamido)-3-metilpentanoico, sal trifluoroacetato;
 10 ácido 2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carboxamido)acético, sal trifluoroacetato;
 ácido (2R)-1-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico, sal trifluoroacetato;
 ácido (2S)-1-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico, sal trifluoroacetato;
 15 5-(2,6-difluorofenil)- N^2 -metoxi- N^2 -metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida;
 2-acetil-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(1-aminoetil)-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-(1-metilpiperidin-4-ilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 20 5-(2,6-difluorofenil)-2-(1-morfolinoetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-bromo-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-bromo-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 25 5-(3-(5-*terc*-butil-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 (5-(3-(5-*terc*-butil-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)mEtOAc;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(3-(5-*terc*-butil-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(3-(6-*terc*-butil-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 30 5-(3-(5-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 35 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(4-oxo-6-(trifluorometoxi)quinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 40 4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(8-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-(piperidin-1-ilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 45 7-(aminometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((2-hidroxiacetamido)metil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-(pivalamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(isobutiramidometil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 50 7-((3-isopropilureido)metil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-7-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(acetamidometil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 55 7-(acetamidometil)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(acetamidometil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(acetamidometil)-4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(acetamidometil)-4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(piperidin-1-ilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 60 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(morfolinometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((2-hidroxietilamino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((2-metoxietilamino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 65 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(((R,S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

- 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(((RS)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(ciclobutilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(ciclopentilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(neopentilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5 7-(ciclopropilmetilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 10 7-(ciclopentilmetilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(ciclohexilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-hidroxi-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 15 etil carbonato de 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilo;
 morfolin-4-carboxilato de 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilo;
 4-(2-fluorofenil)-7-metoxi-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-metoxietoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxietoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 20 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida racémica;
 7-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-fluoroetoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 25 7-(2-hidroxipropoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 (E)-7-((hidroxiimino)metil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(3-amino-2-metilfenil)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-fluorofenil)-3-fenoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 30 4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-6-fenoxi-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2,6-difluorofenil)-N⁷-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 7-(1-hidroxiciclopropil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 8-carbamoil-5-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo;
 35 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo;
 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo, sal trifluoroacetato;
 5-(3-amino-2-metilfenil)-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo;
 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo;
 5-(3-(5-*terc*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-8-carbamoil-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo;
 40 8-carbamoil-5-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo;
 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo, sal trifluoroacetato;
 8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo;
 8-carbamoil-5-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-9H-carbazol-2-ilcarbamato de bencilo, sal trifluoroacetato;
 45 5-(2,6-difluorofenil)-2-ureido-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 7-amino-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-amino-4-bromo-9H-carbazol-1-carboxamida, sal bromhidrato;
 7-amino-4-(3-(5-*terc*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-amino-6-bromo-4-(3-(5-*terc*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 50 7-amino-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(bencilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(dibencilamino)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-amino-4-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal bis-trifluoroacetato;
 2-amino-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 55 7-amino-4-(3-amino-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-amino-4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(bencilamino)-4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 2-amino-5-(2-metil-3-(picolinamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal bis-trifluoroacetato;
 7-amino-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 60 7-amino-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 2-amino-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-fluorofenil)-7-morfolino-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(2-fluorofenil)-7-(1,1-dioxotiomorfolino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 65 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(1,1-dioxotiomorfolino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-acetamido-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;

- 7-(2-(dimetilamino)acetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-((S)-2-aminopropanamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 2-acetamido-5-(2,6-difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 7-acetamido-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(nicotinamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(isonicotinamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(3-(dimetilamino)propanamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(ciclopropanocarboxamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 10 7-acrilamido-4-(2-fluorofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-(4-hidroxi-fenil)propanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 2-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-ilamino)-2-oxoEtOAc;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(piridin-4-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-hidroxiopropanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 15 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(piridin-3-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-morfolinobutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-morfolinopropanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 20 7-(4-clorobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-cianobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(4-metoxibenzamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-isobutiramido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 25 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-fenilacetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 N-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-il)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-fenilacetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(pirimidina-5-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 7-(2-cianoacetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-metoxipropanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-(1H-tetrazol-5-il)acetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(3-(1H-imidazol-1-il)propanamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 35 N-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-il)morfolin-2-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(piperidin-3-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-((R)-piperidin-2-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 40 7-(2-aminoacetamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 7-(3-clorobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-benzamido-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-clorobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-acetamidobenzamido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 45 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-metilbutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(pirazin-2-carboxamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(picolinamido)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 N-(8-carbamoil-5-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-2-il)tiazol-4-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(pirazin-2-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 50 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-(piridin-2-il)acetamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-isobutiramido-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 55 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-7-(metilsulfonamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(3-isopropilureido)-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(3-(4-clorofenil)ureido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-fenilureido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 60 7-(3-etilureido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(3-*tert*-butilureido)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(3-isopropilureido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 65 7-(isopropilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(isopropilamino)-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

- 4-bromo-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 5 trifluoroacetato;
 4-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(isopropilamino)-4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
 10 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 15 4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 20 4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 25 4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-ciano-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 35 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 40 4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-pivalamido-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(4-idroxi-2,2-dimetilbutanamido)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(4-idroxi-2,2-dimetilbutanamido)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 45 7-(ciclopropanocarboxamido)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(2-oxooxazolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2,3-dihidroxi-propilamino)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2,3-dihidroxi-propoxi)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida racémica;
 50 4-bromo-7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((R,S)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(3-(4-fluorobenzamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 55 7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-((RS)-1,2-dihidroxi-etil)-4-(4-metil-5-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)piridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal
 trifluoroacetato;
 60 7-(1,2-dihidroxi-etil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(1,2-dihidroxi-etil)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(1,2-dihidroxi-etil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(1,2-dihidroxi-etil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(1,2-dihidroxi-etil)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 65 4-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(1,2-dihidroxi-etil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(1,2-dihidroxi-etil)-4-(2-metil-3-(1-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-isoindol-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

- 7-(1,2-dihidroxietyl)-4-(3-(5-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(1,2-dihidroxietyl)-4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-bromo-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5 4-bromo-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 (RS)-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(3-(5-*terc*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 10 5-(3-(6-*terc*-butil-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 15 (Z)-5-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenamino)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 7-isopropil-4-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 (Z)-4-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenoamino)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida;
 20 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 4-(3-(5-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-cloro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (76-103);
 25 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(5-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 (Z)-4-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenoamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-metoxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 35 4-(3-(7-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(5-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 40 4-(3-(7-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-isopropil-4-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(5-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 45 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-isopropil-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-metoxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 50 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-1H-isindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isindol-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(3-(5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 55 5-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(6-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(1-oxo-6-(trifluorometil)isindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(1-oxo-1H-isindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(1-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isindol-2(3H)-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 65 5-(3-amino-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;

- 7-(2-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
(Z)-4-(3-(furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ilidenoamino)-2-metilfenil)-7-(2-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 5 7-(2-metoxipropion-2-il)-4-(2-metil-3-(3-oxo-1H-pirrolidin-2(3H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-metoxipropion-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-metoxipropion-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-metoxipropion-2-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 10 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-metoxipropion-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(5-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(4-oxo-6-(trifluorometil)quinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 15 7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(6-ciano-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
5-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
2-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-5-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida;
- 20 7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(8-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal trifluoroacetato;
- 25 N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida, sal trifluoroacetato;
N-(3-(1-carbamoil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiltiazol-2-carboxamida, sal trifluoroacetato;
7-(1,2-dihidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(5-fluoropicolinamido)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(1,2-dihidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 30 4-(2-metil-3-(6-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(2-metil-3-(7-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(iso-propilamino)-4-(2-metil-3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 35 7-(iso-propilamino)-4-(2-metil-3-(2-metil-8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(8-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(2-metil-8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(3-metil-8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-((1H-indazol-1-il)metil)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 40 4-(3-((2H-indazol-2-il)metil)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(2-oxo-3-m-tolilimidazolidin-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(6-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(7-metilquinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 45 4-(3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(7-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(6-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(5-fluoroquinazolin-4-ilamino)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 50 7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(6-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(5-hidroxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(7-cloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 55 4-(3-(6-fluoro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(3-metil-2-oxopiperidin-1(2H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(4,4-dimetil-2-oxopiperidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(isobenzofuran-1(3H)-ilidenometil)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 60 7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(3-terc-butil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(3-(4-carbamoil-2-oxopiperidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(2-metil-3-((2-oxoindolin-3-ilideno)metil)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
- 65 4-(3-(5-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
7-(2-hidroxi-2-oxo-1H-pirrolidin-1-il)-4-(3-(6-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;

- 4-(3-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 1-(3-(1-carbamoil-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-4-il)-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5 butirato de (RS)-2-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxietilo;
 dibutirato de (RS)-1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo;
 bis(2-aminopropanoato) de
 1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diil, sal de ácido clorhídrico,
 2-aminopropanoato de 2-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxietilo,
 10 sal trifluoroacetato;
 diacetato de 1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo;
 bis(2-amino-3-metilbutanoato) de
 1-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)etano-1,2-diilo, sal de ácido clorhídrico;
 2-amino-3-metilbutanoato de
 15 2-(8-carbamoil-5-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-2-il)-2-hidroxietilo, sal trifluoroacetato;
 4-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-fenetoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(isopentiloxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 20 4-(2-fluoro-3-propoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(3-fenilpropoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(4-fenilbutoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-etoxi-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 25 4-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-isobutoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 30 4-(2-fluoro-3-isopropoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(2-(1 H-imidazol-1-il)etoxi)-2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 35 4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonamidometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(4-(dimetilcarbamoil)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(3,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 40 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida; y
 4-(3-(5-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(metilsulfonilmetil)-9H-carbazol-1-carboxamida.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:
 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 45 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisindolin-2-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 50 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(hidroximetil)-9H-carbazol-1-carboxamida; y
 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida.
14. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en terapia.
- 55 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (ES) o rechazo de trasplante.