

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009107889/04, 02.08.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.08.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.08.2006 IB PCT/IB2006/052723

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2010 Бюл. № 26

(45) Опубликовано: 20.04.2012 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1505061, 09.02.2005. WO 2006/070325 A2,
06.07.2006. GB 2388540 A, 17.05.2002. RU
2137474 C1, 20.09.1999.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.03.2009(86) Заявка РСТ:
IB 2007/053046 (02.08.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/017989 (14.02.2008)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

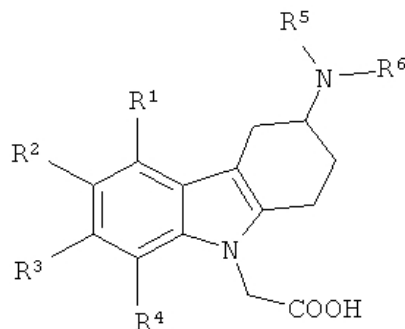
ФРЕТЦ Хайнц (CH),
ПОТЬЕ Жульен (FR),
РИШ Филипп (FR)

(73) Патентообладатель(и):

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ (3-АМИНО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-9Н-КАРБАЗОЛ-9-ИЛ)УКСУСНОЙ
КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
производным (3-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9-Н-
карбазол-9-ил) уксусной кислоты формулы I

I

где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо означают H, C_{1-5} -алкил, C_{1-5} -алкокси, C_{2-7} -алкенил, галоген, NO_2 , CN, гало- C_{1-6} -алкокси, гало- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкилсульфонил, формил; R^5 означает H, C_{2-7} -алкенил, C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-4} -алкил, арил- C_{1-4} -алкил, арилокси- C_{1-4} -алкил, где арил означает незамещенный, моно- или дизамещенный группой, независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиокси, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкила, галогена, CF_3 , CF_3O ; R^6 означает арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-3} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил, арил- C_{1-6} -алкилкарбонил, арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкилкарбонил, арилкарбонил- C_{1-4} -алкилкарбонил, арилокси- C_{1-3} -алкилкарбонил, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-3} -алкилкарбонил, диарил- C_{1-3} -алкилкарбонил, гетероарил- C_{1-3} -алкилкарбонил, арил- C_{3-6} -циклоалкилкарбонил, R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{1-4} -алкильная группа

дополнительно может быть монозамещена арилом, и R^7 означает ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, C_{1-6} -алкиламинокарбонил, арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил, где арил означает фенил, нафтил, которые являются незамещенными, моно- или дизамещенными группой, независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, гало- C_{1-6} -алкила, гало- C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкилтиогруппы и C_{1-4} -алкоксикарбониламиногруппы, и гетероарил означает 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, где от одного до трех из этих атомов означают гетероатомы, независимо выбранные из N, O, S, или его фармацевтически приемлемым солям. Соединения проявляют антагонистическую активность в отношении hCRTH-2, что позволяет использовать их в фармацевтической композиции. 3 н. и 11 з.п. ф-лы, 12 табл., 251 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 209/88 (2006.01)**A61K 31/403** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009107889/04, 02.08.2007**(24) Effective date for property rights:
02.08.2007

Priority:

(30) Priority:
07.08.2006 IB PCT/IB2006/052723(43) Application published: **20.09.2010 Bull. 26**(45) Date of publication: **20.04.2012 Bull. 11**(85) Commencement of national phase: **10.03.2009**(86) PCT application:
IB 2007/053046 (02.08.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/017989 (14.02.2008)

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv. 15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**FRETTs Khajnts (CH),
POT'E Zhul'en (FR),
RISh Filipp (FR)**

(73) Proprietor(s):

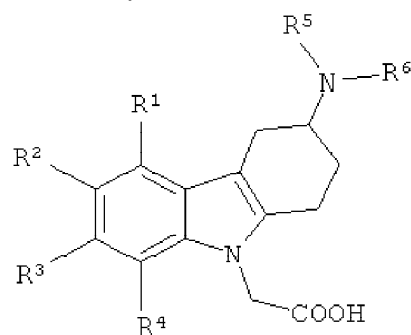
AKTELION FARMAS'JuTIKLZ LTD (CH)(54) **ACETIC ACID (3-AMINO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-9-H-CARBAZOL-9-YL) DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a novel derivative of (3-amino-1,2,3,4-tetrahydro-9-H-carbazol-9-yl)acetic acid of formula

where:



I

 R^1 , R^2 , R^3 and R^4 independently denote H,

C_{1-5} -alkyl, C_{1-5} -alkoxy, C_{2-7} -alkenyl, halogen, NO_2 , CN, halo- C_{1-6} -alkoxy, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkylsulphonyl, formyl; R^5 denotes H, C_{2-7} -alkenyl, C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy- C_{1-4} -alkyl, aryl- C_{1-4} -alkyl, aryloxy- C_{1-4} -alkyl, where aryl denotes an unsubstituted mono- or disubstituted group, independently selected from C_{1-2} -alkylenedioxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkyl, halogen, CF_3 , CF_3O ; R^6 denotes aryl- C_{1-3} -alkoxy- C_{1-3} -alkoxycarbonyl, aryl- C_{1-3} -alkoxycarbonyl, aryl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl, aryl- C_{1-6} -alkylcarbonyl, aryl- C_{1-3} -alkoxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl, arylcarbonyl- C_{1-4} -alkylcarbonyl, aryloxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl, C_{3-10} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl, diaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl, heteroaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl, aryl- C_{3-6} -cycloalkylcarbonyl, R^7 - C_{1-4} -alkylcarbonyl, where the bridge C_{1-4} -alkyl group can further be monosubstituted with aryl, and

R⁷ denotes arylaminocarbonyl, heteroarylamino carbonyl, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, aryl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, where aryl denotes phenyl, naphthyl, which are unsubstituted, mono- or disubstituted with a group independently selected from C₁₋₂-alkylenedioxy group, C₁₋₆-alkoxy group, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylsulphonyl, halogen, hydroxy group, halo-C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkoxy group,

C₁₋₆-alkylthio group and C₁₋₄-alkoxycarbonylamino group, and heteroaryl denotes a 5-10-member aromatic ring system, where 1-3 of said atoms are heteroatoms selected N, O, S, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

EFFECT: compounds have hCRTH-2 antagonist activity, which allows for their use in a pharmaceutical composition.

14 cl, 12 tbl, 251 ex

R U 2 4 4 8 0 9 2 2 C 2

R U 2 4 4 8 0 9 2 2 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным (3-амино-1,2,3,4-
5 тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты формулы I и к их применению в
качестве модуляторов рецептора простагландина, более конкретно в качестве
модуляторов рецептора простагландина D₂ ("DP-рецептора"), для лечения
10 различных заболеваний и расстройств, опосредованных простагландином, к
фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения и к способам
их получения. В частности, данные производные могут быть использованы сами
15 по себе или в составе фармацевтических композиций для лечения как
хронических, так и острых аллергических/иммунных заболеваний/расстройств,
таких как аллергическая астма, ринит, аллергический ринит, хроническое
20 обструктивное заболевание дыхательных путей (COPD), дерматит,

воспалительное кишечное заболевание, ревматоидный артрит, аллергический нефрит, конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма, пищевая аллергия, системный мастоцит, анафилактический шок, крапивница, экзема, зуд, воспаления, ишемическое реперфузионное повреждение, цереброваскулярные расстройства, плеврит, язвенный колит, заболевания, связанные с эозинофилами, такие как синдром Черджа-Стросс и синусит, и заболевания, связанные с базофилами, такие как базофильный лейкоз и базофильный лейкоцитоз, у людей и других млекопитающих.

Предпосылки создания изобретения

В качестве ответной реакции на воздействие аллергенов при аллергических заболеваниях тучные клетки активируют и высвобождают хемотаксические ключевые медиаторы, такие как гистамин, тромбоксан A₂ (TxA₂), цистеиновые лейкотриены (CysLTs) и простагландин D₂ (PGD₂). Данные медиаторы взаимодействуют с их соответствующими рецепторами и вызывают физиологические эффекты, такие как увеличение проницаемости сосудов, отек, зуд, застой крови в носу и легких, бронхоконстрикцию и выделение слизи. Увеличение проницаемости сосудов, например, способствует избыточной инфильтрации эозинофильных и базофильных лейкоцитов в ткани, усиливая, таким образом, аллергическую реакцию.

Современное лечение аллергических заболеваний, включает агенты, которые могут блокировать или иным образом прерывать такие реакции как, например, антигистамины (антагонисты рецептора гистамина H₁), антагонисты лейкотриенового рецептора, агонисты бета-адренергического рецептора и кортикостероиды. В основном лечение с использованием антигистаминов и лейкотриеновых антагонистов ограничено по эффективности, а длительное применение кортикостероидов связано с нежелательными побочными эффектами.

PGD₂ является известным агонистом, действующим на два связанных с G-протеином рецептора - PGD₂-рецептор (DP₁), и недавно идентифицированный как CRTH2- (рецептор-гомологичная молекула для хемоаттрактанта, экспрессированная на Th2-клетках) рецептор (также упоминаемый, как "DP-рецептор").

Высокий уровень PGD₂ рассматривают как причину воспалительного действия, наблюдаемые при аллергических заболеваниях, таких как
5 аллергический ринит, аллергическая астма, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит и т.п. Кроме того, полагают, что блокирование взаимодействия PGD₂ с его рецепторами, является полезной терапевтической стратегией для лечения таких заболеваний.

10 В WO 01/79169 раскрыты производные (тетрагидрокарбазол-1-ил)уксусной кислоты, в качестве антагонистов PGD₂-рецептора.

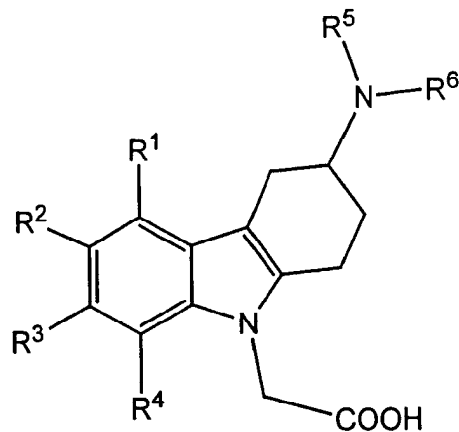
15 В GB 2388540 (Bayer AG) раскрыто применение раматробана ((3R)-3-(4-фторбензолсульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-пропионовая кислота) – антагонист ТхА2-рецептора (также упоминаемый, как “ТР-рецептор”), с дополнительной антагонистической активностью в отношении CRTH2, для
20 профилактики и лечения аллергических заболеваний, таких как астма, аллергический ринит или аллергический конъюнктивит. У Т. Ishizuka и др. в *Cardiovascular Drug Rev.* 2004, 22(2), сс.71-90, описано влияние раматробана на последнюю фазу воспаления. Кроме того, описаны оральная биодоступность
25 раматробана и его способность ингибировать вызванную простагландином D₂ миграцию эозинофилов *in vitro* (см. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(1), сс.347-352 (2003)).

30 В WO 03/097598 и WO 03/097042 описаны аналоги раматробана, обладающие антагонистической активностью в отношении CRTH2. Ulven и др. в *J. Med. Chem.* 2005, 48(4), сс. 897-900 описал дополнительные аналоги
35 раматробана.

Соединения изобретения по своей структуре отличаются от
40 кортикостероидов, антигистаминов, лейкотриеновых антагонистов или бета-адренергических агонистов.

Описание изобретения

45 i) Настоящее изобретение относится к производным (3-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты формулы I:



I

в которой

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, C_{1-5} -алкил, C_{1-5} -алкоксигруппу, алкенил (особенно аллил или винил), галоген, нитрогруппу, цианогруппу, гало- C_{1-6} -алкоксигруппу, гало- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкилсульфонил или формил,

R^5 представляет собой водород, алкенил (особенно аллил или винил), C_{1-6} -алкил, циклоалкил- C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-4} -алкил, арил- C_{1-4} -алкил или арилокси- C_{1-4} -алкил (особенно R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, циклоалкил- C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-4} -алкил, арил- C_{1-4} -алкил или арилокси- C_{1-4} -алкил),

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-4} -алкоксигруппы, C_{1-4} -алкила, галогена, трифторметила и трифторметоксигруппы (особенно трифторметила), и

R^6 представляет собой C_{1-9} -алкиламинокарбонил, C_{1-9} -алкиламинотиокарбонил, C_{1-9} -алкилкарбонил; C_{1-9} -алкоксикарбонил, арилалкенилкарбонил, ариламинокарбонил, ариламинотиокарбонил, арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-3} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил, арил- C_{1-6} -алкилкарбонил, арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкилкарбонил, арилкарбонил, арилкарбонил- C_{1-4} -алкилкарбонил, арилокси- C_{1-3} -алкилкарбонил, арилсульфониламинокарбонил, циклоалкил- C_{1-3} -

алкилкарбонил, диарил-С₁₋₃-алкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарил-
 С₁₋₃-алкилкарбонил, гетероарилкарбонил, арил-С₃₋₆-циклоалкилкарбонил,
 5 циклоалкилкарбонил или R⁷-С₁₋₄-алкилкарбонил, где мостиковая С₁₋₄-алкильная
 группа дополнительно может быть монозамещена арилом или дизамещена
 гидроксигруппой, и R⁷ представляет собой ариламинокарбонил,
 10 гетероариламинокарбонил, С₁₋₆-алкиламинокарбонил или арил-С₁₋₃-
 алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой,
 15 независимо выбранной из С₁₋₂-алкилендиоксигруппы, С₁₋₆-алкоксигруппы, С₁₋₆-
 алкила, С₁₋₆-алкилсульфонила; фенила, который является незамещенным, моно-
 или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из галогена,
 20 трифторметила, метоксигруппы и метила; нафтила; фенил-С₁₋₃-алкила, где
 фенил является незамещенным, моно- или дизамещенным заместителями,
 независимо выбранными из галогена, трифторметила, метоксигруппы и метила;
 25 нафтил-С₁₋₃-алкила; феноксигруппы, где фенильная группа является
 незамещенной, моно- или дизамещенной заместителями, независимо
 выбранными из галогена, трифторметила, метоксигруппы и метила;
 30 нафтилоксигруппы, галогена, гидроксигруппы, гало-С₁₋₆-алкила, гало-С₁₋₆-
 алкоксигруппы, С₁₋₆-алкилтиогруппы и С₁₋₄-алкоксикарбониламиногруппы.

ii) В другом воплощении настоящее изобретение относится к соединениям
 35 формулы I в соответствии с воплощением i), где

R⁵ представляет собой водород, алкенил (особенно аллил или винил) или
 С₁₋₆-алкил, и

40 R⁶ представляет собой С₁₋₉-алкиламинокарбонил, С₁₋₉-
 алкиламинотиокарбонил, С₁₋₉-алкилкарбонил; С₁₋₉-алкоксикарбонил,
 арилалкенилкарбонил, ариламинокарбонил, ариламинотиокарбонил, арил-С₁₋₃-
 45 алкокси-С₁₋₃-алкоксикарбонил, арил-С₁₋₃-алкоксикарбонил, арил-С₁₋₃-
 алкиламинокарбонил, арил-С₁₋₃-алкилкарбонил, арил-С₁₋₃-алкокси-С₁₋₃-
 алкилкарбонил, арилкарбонил, арилкарбонил-С₁₋₄-алкилкарбонил, арилокси-С₁-
 50 3-алкилкарбонил, арилсульфониламинокарбонил, циклоалкил-С₁₋₃-

алкилкарбонил, диарил-С₁₋₃-алкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарил-С₁₋₃-алкилкарбонил, гетероарилкарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из С₁₋₂-алкилендиоксигруппы, С₁₋₆-алкоксигруппы, С₁₋₆-алкила, С₁₋₆-алкилсульфонил; фенила, который является незамещенным, моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из галогена, трифторметила, метоксигруппы и метила; нафтила; фенил-С₁₋₃-алкила, где фенил является незамещенным, моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из галогена, трифторметила, метоксигруппы и метила; нафтил-С₁₋₃-алкила; феноксигруппы, где фенильная группа является незамещенной, моно- или дизамещенной заместителями, независимо выбранными из галогена, трифторметила, метоксигруппы и метила; нафтилоксигруппы, галогена, гидроксигруппы, гало-С₁₋₆-алкила и гало-С₁₋₆-алкоксигруппы.

iii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с воплощением ii), где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, С₁₋₅-алкил, особенно метил или изопропил, С₁₋₅-алкоксигруппу, особенно метоксигруппу, алкенил, особенно аллил или винил, галоген, особенно фтор или хлор, гало-С₁₋₆-алкил, особенно трифторметил, или С₁₋₆-алкилсульфонил, особенно метансульфонил,

R⁵ представляет собой водород, алкенил, особенно этенил или 2-пропенил, или С₁₋₆-алкил, особенно метил, этил или пропил, и

R⁶ представляет собой С₁₋₉-алкиламинокарбонил, такой как бутиламинокарбонил, С₁₋₉-алкилкарбонил, такой как пропилкарбонил, изобутилкарбонил, гексилкарбонил или нонилкарбонил, С₁₋₉-алкоксикарбонил, такой как пропоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил или изобутоксикарбонил, арилалкенилкарбонил, такой как нафталинилэтенилкарбонил (особенно 2-нафталин-2-илэтенилкарбонил) или фенилэтенилкарбонил, ариламинокрбонил, такой как нафталинаминокрбонил (особенно нафталин-1-аминокрбонил) или фениламинокрбонил, арил-С₁₋₃-алокси-С₁₋₃-алкоксикарбонил, такой как

бензилоксиэтоксикарбонил (особенно 2-бензилоксиэтоксикарбонил), арил-С₁₋₃-алкоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил, арил-С₁₋₃-алкиламинокарбонил, такой как бензиламинокарбонил или фенилэтиламинокарбонил, арил-С₁₋₃-алкилкарбонил, такой как фенилметилкарбонил, фенилэтилкарбонил (особенно 2-фенилэтилкарбонил) или нафталинилэтилкарбонил (особенно 2-нафталин-2-илэтилкарбонил), арил-С₁₋₃-алкокси-С₁₋₃-алкилкарбонил, такой как бензилоксиметилкарбонил, арилкарбонил, такой как фенилкарбонил, арилкарбонил-С₁₋₄-алкилкарбонил, такой как фенилкарбонилэтилкарбонил (особенно 2-фенилкарбонилэтилкарбонил), арилокси-С₁₋₃-алкилкарбонил, такой как феноксиметилкарбонил, арилсульфониламинокарбонил, такой как фенилсульфониламинокарбонил, циклоалкил-С₁₋₃-алкилкарбонил, такой как циклопентилэтилкарбонил (особенно 2-циклопентилэтилкарбонил) или инданилметилкарбонил (особенно индан-2-илметилкарбонил), диарил-С₁₋₃-алкилкарбонил, такой как 1,2-дифенилэтилкарбонил или 2,2-дифенилэтилкарбонил, гетероциклилкарбонил, такой как дигидроиндолилкарбонил (особенно 2,3-дигидро-1*H*-индол-2-карбонил), гетероарил-С₁₋₃-алкилкарбонил, такой как бензимидазолил-С₁₋₃-алкилкарбонил (особенно 2-1*H*-бензимидазол-2-илэтилкарбонил) или индолил-С₁₋₃-алкилкарбонил, такой как индолилэтилкарбонил (особенно 2-1*H*-индол-3-илэтилкарбонил) или тиенилметилкарбонил (особенно 2-тиенилметилкарбонил), или пиридинилэтилкарбонил (особенно 2-(пиридин-3-ил)этилкарбонил), или гетероарилкарбонил, такой как индолилкарбонил (особенно 1*H*-индол-2-илкарбонил),

где арил (особенно фенил или нафтил) является незамещенным, моно- или дизамещенным: (а) группой(-ами), независимо выбранной(-ыми) из С₁₋₂-алкилендиоксигруппы (особенно метилендиоксигруппы), С₁₋₆-алкоксигруппы (особенно метоксигруппы), С₁₋₆-алкила (особенно метила, этила, изопропила или *трет*-бутила), С₁₋₆-алкилсульфонила (особенно метансульфонила), галогена (особенно хлора, фтора или брома), гидроксигруппы и гало-С₁₋₆-алкила (особенно трифторметила).

iv) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-iii), где R^1 представляет собой водород или галоген.

v) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-iv), где R^2 представляет собой водород, трифторметил или галоген (особенно водород или галоген).

vi) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-v), где R^3 представляет собой водород или галоген.

vii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-vi), где R^4 представляет собой водород, алкенил (особенно аллил или винил), галоген (особенно хлор или бром), C_{1-6} -алкилсульфонил (особенно метансульфонил), особенно водород или галоген.

viii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-vii), где R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород.

ix) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-viii), где R^2 представляет собой фтор.

x) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-ix), где R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил (особенно C_{1-3} -алкил), циклоалкил- C_{1-4} -алкил (особенно циклопропилметил), C_{1-3} -алкокси- C_{1-4} -алкил (особенно 2-метоксиэтил), арил- C_{1-4} -алкил (особенно нафтилметил или, предпочтительно, фенил- C_{2-3} -алкил) или арилокси- C_{1-4} -алкил (особенно феноксиэтил), где арил (особенно фенил) является незамещенным (предпочтительно), моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-4} -алкоксигруппы, C_{1-4} -алкила, галогена, трифторметила и трифторметоксигруппы.

xi) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-ix), где R^5 представляет собой водород; C_{1-3} -алкил (особенно метил); циклопропилметил, 2-метоксиэтил,

фенил-С₂₋₃-алкил или феноксипропил, где фенил является незамещенным (предпочтительно), моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из С₁₋₂-алкилендиоксигруппы, С₁₋₄-алкоксигруппы, С₁₋₄-алкила, галогена, трифторметила и трифторметоксигруппы (особенно трифторметила).

xii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-ix), где R⁵ представляет собой С₁₋₃-алкил (особенно метил), циклопропилметил, 2-метоксиэтил, фенил-С₂₋₃-алкил или феноксипропил, где фенил является незамещенным (предпочтительно), моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из С₁₋₂-алкилендиоксигруппы, С₁₋₄-алкоксигруппы, С₁₋₄-алкила, галогена, трифторметила и трифторметоксигруппы (особенно трифторметила).

xiii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-ix), где R⁵ представляет собой водород, С₁₋₃-алкил (особенно метил), циклопропилметил или 2-метоксиэтил, особенно циклопропилметил или 2-метоксиэтил.

xiv) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-ix), где R⁵ представляет собой водород, метил, этил или *n*-пропил.

xv) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-ix), где R⁵ представляет собой водород.

xvi) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-ix), где R⁵ представляет собой фенил-С₂₋₃-алкил.

xvii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R⁶ представляет собой С₁₋₉-алкиламинокарбонил, С₁₋₉-алкилкарбонил, С₁₋₉-алкоксикарбонил, арилалкилкарбонил, ариламинокарбонил, арил-С₁₋₃-алкокси-С₁₋₃-алкоксикарбонил, арил-С₁₋₃-алкоксикарбонил, арил-С₁₋₃-алкиламинокарбонил, арил-С₁₋₆-алкилкарбонил, арил-С₁₋₃-алкокси-С₁₋₃-алкилкарбонил, арилкарбонил, арилкарбонил-С₁₋₄-алкилкарбонил, арилокси-С₁₋₃-алкилкарбонил,

арилсульфониламинокарбонил, циклоалкил- C_{1-3} -алкилкарбонил, диарил- C_{1-3} -
 алкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарил- C_{1-3} -алкилкарбонил,
 гетероарилкарбонил, арил- C_{3-6} -циклоалкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или
 R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{1-4} -алкильная группа дополнительно
 может быть монозамещена арилом, и R^7 представляет собой ариламинокарбонил,
 гетероариламинокарбонил, C_{1-6} -алкиламинокарбонил или арил- C_{1-3} -
 алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой,
 независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -
 алкила, C_{1-6} -алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, гало- C_{1-6} -алкила, гало-
 C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкилтиогруппы и C_{1-4} -алкоксикарбониламиногруппы.

xviii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям
 формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R^6
 представляет собой арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-3} -
 алкиламинокарбонил, арил- C_{1-6} -алкилкарбонил, арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -
 алкилкарбонил, арилкарбонил- C_{1-4} -алкилкарбонил, арилокси- C_{1-3} -
 алкилкарбонил, циклоалкил- C_{1-3} -алкилкарбонил или R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где
 мостиковая C_{1-4} -алкильная группа дополнительно может быть монозамещена
 арилом, и R^7 представляет собой ариламинокарбонил,
 гетероариламинокарбонил, C_{1-6} -алкиламинокарбонил или арил- C_{1-3} -
 алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой,
 независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -
 алкила, C_{1-6} -алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, гало- C_{1-6} -алкила, гало-
 C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкилтиогруппы и C_{1-4} -алкоксикарбониламиногруппы.

xix) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям
 формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R^6
 представляет собой арил- C_{1-3} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил,
 арил- C_{1-6} -алкилкарбонил, арилокси- C_{1-3} -алкилкарбонил, диарил- C_{1-3} -
 алкилкарбонил или

R^7 -C₁₋₄-алкилкарбонил, где мостиковая C₁₋₄-алкильная группа может быть дополнительно монозамещена арилом, и R^7 представляет собой

ариламинокарбонил или C₁₋₆-алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₂-алкилендиоксигруппы, C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, гало-C₁₋₆-алкила, гало-C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₆-алкилтиогруппы и C₁₋₄-алкоксикарбониламиногруппы.

xx) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R^6 представляет собой арил-C₁₋₂-алкоксикарбонил, арил-C₁₋₂-алкиламинокарбонил, арил-C₁₋₄-алкилкарбонил, арилокси-C₁₋₂-алкилкарбонил, диарил-C₂₋₃-алкилкарбонил или R^7 -C₂₋₄-алкилкарбонил, где мостиковая C₂₋₄-алкильная группа может быть дополнительно монозамещена арилом, и R^7 представляет собой ариламинокарбонил или C₁₋₄-алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₂-алкилендиоксигруппы, C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, трифторметила или трифторметоксигруппы.

xxi) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R^6 представляет собой арил-C₁₋₂-алкиламинокарбонил, где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₂-алкилендиоксигруппы, C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, трифторметила или трифторметоксигруппы.

xxii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R^6 представляет собой арил-C₁₋₂-алкоксикарбонил, арил-C₁₋₄-алкилкарбонил, арилокси-C₁₋₂-алкилкарбонил или диарил-C₂₋₃-алкилкарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₂-алкилендиоксигруппы, C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, трифторметила или трифторметоксигруппы.

xxiii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-xxii), где в том случае, когда R⁶ представляет собой группу, содержащую арил, арильная группа представляет собой фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной C₁₋₄-алкоксигруппы, C₁₋₄-алкила, галогена и трифторметила.

xxiv) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R⁶ представляет собой C₁₋₄-алкилкарбонил (особенно ацетил) или арил-C₂₋₄-алкилкарбонил, где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₄-алкоксигруппы, C₁₋₄-алкила, галогена и трифторметила.

xxv) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i) и iv)-xvi), где R⁶ представляет собой арил-C₂₋₄-алкилкарбонил, где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₄-алкоксигруппы, C₁₋₄-алкила, галогена и трифторметила.

xxvi) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-xxv), где в случае, когда R⁶ представляет собой группу, содержащую карбонильную группу и один или более арильных фрагментов, то упомянутая группа представляет собой такую группу, которая содержит мостиковую группу между карбонильной группой и упомянутым арильным(-и) фрагментом (фрагментами) упомянутого R⁶, при этом карбонильный фрагмент и, по меньшей мере, один арильный фрагмент непосредственно присоединены к различным атомам упомянутой мостиковой группы.

xxxvii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с одним из воплощений i)-xxv), где в случае, когда R^6 представляет собой группу, содержащую карбонильную группу и только один арильный фрагмент, то упомянутая группа представляет собой такую группу, которая содержит мостиковую группу между карбонильной группой и упомянутым арильным фрагментом упомянутого R^6 , при этом карбонильный фрагмент и арильный фрагмент непосредственно присоединены к одному и тому же атому упомянутой мостиковой группы.

xxviii) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с воплощением i), где

R^1 представляет собой водород или галоген,

R^2 представляет собой водород, трифторметил или галоген,

R^3 представляет собой водород или галоген,

R^4 представляет собой водород, галоген (особенно хлор или бром) или C_{1-6} -алкилсульфонил (особенно метансульфонил),

R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, циклоалкил- C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-4} -алкил, арил- C_{1-4} -алкил или арилокси- C_{1-4} -алкил, где арил является незамещенным, монозамещенным группой, выбранной из трифторметила и

R^6 представляет собой C_{1-9} -алкиламинокарбонил; C_{1-9} -алкилкарбонил; C_{1-9} -алкоксикарбонил; арилалкенилкарбонил; ариламинокарбонил; арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкоксикарбонил; арил- C_{1-3} -алкоксикарбонил; арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил; арил- C_{1-6} -алкилкарбонил; арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкилкарбонил; арилкарбонил; арилкарбонил- C_{1-4} -алкилкарбонил; арилокси- C_{1-3} -алкилкарбонил; арилсульфониламинокарбонил; циклоалкил- C_{1-3} -алкилкарбонил; диарил- C_{1-3} -алкилкарбонил; гетероциклилкарбонил; гетероарил- C_{1-3} -алкилкарбонил; гетероарилкарбонил; арил- C_{3-6} -циклоалкилкарбонил; циклоалкилкарбонил или R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{1-4} -алкильная группа дополнительно может быть монозамещена арилом или дизамещена гидроксигруппой, и R^7 представляет собой ариламинокарбонил,

гетероариламинокарбонил, C₁₋₆-алкиламинокарбонил или арил-C₁₋₃-алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₂-алкилендиоксигруппы, C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, C₁₋₆-алкилтиогруппы и C₁₋₄-алкоксикарбониламиногруппы.

xxix) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с воплощением i)-xxviii), где положение C(3) тетрагидрокарбазольного кольца формулы I находится в (S)-конфигурации.

xxx) Еще одно воплощение изобретения относится к соединениям формулы I в соответствии с воплощением i)-xxviii), где положение C(3) тетрагидрокарбазольного кольца формулы I находится в (R)-конфигурации.

В другом воплощении изобретения предпочтительные соединения формулы I выбраны из группы, состоящей из:

(3S)-[3-(3,3-дифенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3R)-{3-[2-(3-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-[6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3R)-{3-[2-(4-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-(3-изобутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3R)-[6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(4-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты и

(3*S*)-{3-[2-(4-хлорфенокс)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты.

В еще одном воплощении изобретения предпочтительные соединения формулы I выбраны из группы, состоящей из:

(3*R*)-{3-[2-(2-хлорфенокс)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-фтор-3-(4-оксо-4-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(2,3-дигидро-1*H*-индол-2-карбонил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{[2-(4-хлорфенил)ацетил]этиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-пропоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-[6-фтор-3-(2-*n*-толилоксияцетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[метил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-фтор-3-(3-1*H*-индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-бензо[1,3]диоксол-5-илпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[этил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[2-(4-хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(2,3-дифенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-[6-фтор-3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(3,4-дифторфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-(2-бензилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[3-(2-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[пропил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(2-бензилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-бензилоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-{6-фтор-3-[2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{3-[3-(4-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[4-(4-бромфенил)-4-оксобутириламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{[2-(4-хлорфенил)ацетил]пропиониламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-{3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-(6-фтор-3-фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-{6-фтор-3-[3-(2-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-[3-(3-1H-бензоимидазол-2-илпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-{6-фтор-3-[3-(4-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-[6-фтор-3-(2-*n*-толилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3R)-[6-фтор-3-(2-*n*-толилацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3R)-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-[3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-[6-фтор-3-(3-*n*-толилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-{3-бензилоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-[6-фтор-3-(2-*n*-толилацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-[3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-{6-фтор-3-[3-(3-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-[3-(2-бензилоксиэтоксикарбониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-[6-фтор-3-(3-нафталин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-{6-фтор-3-[4-(4-метансульфонилфенил)-4-оксобутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{[2-(4-хлорфенил)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-фенилсульфонилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[3-(4-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-{3-[2-(4-хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-[6-фтор-3-(3-*n*-толилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-{6-фтор-3-[3-(4-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[2-(3-трифторметилфенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{3-[2-(3-хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-*трет*-бутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-{3-[2-(3,4-дихлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-изобутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты и

(3*S*)-[6-фтор-3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты.

В другом воплощении изобретения предпочтительные соединения формулы I выбраны из группы, состоящей из:

(3*R*)-[3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(2-бензилоксиэтоксикарбониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-пропоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(2-тиофен-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-(3-фенилсульфонилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-бензилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-(3-нафталин-1-илуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-деcanoиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-фтор-3-(3-нафталин-2-илакрилоиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[2-(4-*трет*-бутилфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-фтор-3-(3-пиридин-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

5 (3*R*)-[3-(3-бензилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-метилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

10 (3*R*)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

15 (3*S*)-[3-(3-фенилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-циклопентилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

20 (3*R*)-[3-(2-тиофен-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

25 (3*S*)-(3-бутириламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

30 (3*S*)-(3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-гептаноиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

35 (3*R*)-[3-(3-циклопентилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

40 (3*R*)-(3-деcanoиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-бензоиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

45 (3*R*)-[3-(3-бутилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

50 (3*S*)-{6-фтор-3-[(1*H*-индол-2-карбонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-(3-метилбутириламино)-1,2,3,4- тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты; и

(3*S*)-[3-(3-бутилуреидо)-1,2,3,4- тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты.

В другом варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения формулы I выбраны из группы, состоящей из:

(3*R*)-[3-(3-Бензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-Бензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-Фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-(3-Бензилуреидо)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-Бензилуреидо)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-Бензилоксикарбониламино-8-бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-Бензилоксикарбониламино-8-бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*R*)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3R)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-7-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-(8-Аллил-3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3R)-(3-Бензилоксикарбониламино-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(2,4-Диметоксифенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-[6-Фтор-3-(3-нафталин-1-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3R)-{6-Фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-{6-Фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-{6-Фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-{6-Фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{6-Фтор-3-[2-(3-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[2-(3-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{6-Фтор-3-[2-(2-метилфенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[2-(2-метилфенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(2,5-Диметоксифенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-(4-трифторметилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(2,6-Дихлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(2,5-Бистрифторметилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-(4-метилсульфанилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-(4-йодфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-(4-изопропилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-(3-трифторметилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(2,4-Дихлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-(4-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(3,5-Бистрифторметилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(4-Этилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-йодфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-метансульфонилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(2,3-Диметоксифенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(2-Бромфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-трифторметоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(2,4-Диметилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(3-Бромфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{3-[3-(3-*трет*-Бутоксикарбониламинофенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[(S)-3-(4-фторфенил)-2-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[(S)-3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(2-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-(6-Фтор-3-{[(2RS)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-(6-Фтор-3-{[(2RS)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-(6-Фтор-3-{(2RS)-2-[(4-фторфенилкарбамоил)метил]-3-фенилпропиониламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3S)-{3-[(2RS)-2-Бензил-3,3-диметилбутириламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-(6-Фтор-3-{[(2RS)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-(3-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[(2*RS*)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2*R*)-2-метил-3-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(2,2-Диметил-3-фенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-Фтор-3-(3-метил-3-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(3*S*)-3-фенилбутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(2-Бензилоксиацетиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-Фтор-3-(4-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(2*R*,3*R*)-2,3-Дигидрокси-3-(2-метоксифенилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метоксифеноксид)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метоксифеноксид)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3R)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-{8-Хлор-3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{8-Хлор-3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-1H-индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3S)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-1H-индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3R)-{8-Хлор-3-[2-(2-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3S)-{8-Хлор-3-[2-(2-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3R)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метилфенил)оксиацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метилфенил)оксиацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-[3-(3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропиониламино)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропиониламино)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*R*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(3-метоксифенокс)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(3-метоксифенокс)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{8-Хлор-3-[2-(3-хлорфенокс)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{8-Хлор-3-[2-(3-хлорфенокс)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-{8-Хлор-3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{8-Хлор-3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*R*)-[8-Хлор-6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[8-Хлор-6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-Фтор-3-(1-метил-3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(2-Хлорбензил)-1-метилуреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-Бензил-1-метилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(Бензилоксикарбонилметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

{(3*S*)-3-[(2-Хлорбензилоксикарбонил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[2-(4-метоксифенил)ацетил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{метил[2-(4-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[2-(2-метоксифенил)ацетил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2-индан-2-илацетил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{[2-(3-Хлорфенил)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{метил[2-(3-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[2-(3-метоксифенил)ацетил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{[2-(2-Хлорфенокси)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{[2-(4-Хлорфенокси)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[3-(3-метоксифенил)пропионил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{метил[2-(2-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(3,3-Дифенилпропионил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(3-1*H*-индол-3-илпропионил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(2-Бензилоксиацетил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(2,3-Дифенилпропионил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)пропионил]-(3-фенилпропил)амино]}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[Ацетил(3-фенилпропил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-Бензил(1-циклопропилметил)уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(Бензилоксикарбонилциклопропилметиламино)-6-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[Циклопропилметил(3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[Циклопропилметил((*S*)-2-метил-3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{Циклопропилметил[3-(2-метоксифенил)пропиониламино]}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{[2-(3-Хлорфенокс)ацетил]циклопропилметиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[Циклопропилметил(3,3-дифенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[Циклопропилметил(2-нафталин-1-илацетил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{Бензилоксикарбонил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{Ацетил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{пропионил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{(3-фенилпропионил)-[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]-[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2-феноксиэтил)-(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(*S*)-2-метил-3-фенилпропионил]-(2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)пропионил]-(2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[Ацетил(2-феноксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-Бензил-1-(2-метоксиэтил)уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[Бензилоксикарбонил(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2-метоксиэтил)-(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2-метоксиэтил)-(*S*)-2-метил-3-фенилпропионил]амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2-метоксиэтил)-[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[[2-(3-Хлорфенокси)ацетил]-(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(3,3-Дифенилпропионил)-(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2-метоксиэтил)-(2-нафталин-1-илацетил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2*S*)-2-метил-3-фенилпропионил]фенетиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)пропионил]фенетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(Ацетилфенетиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(2-нафталин-1-илацетил)фенетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[фенетил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-Бензил-1-нафталин-1-илметилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(Бензилоксикарбонилнафталин-1-илметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[нафталин-1-илметил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[(*S*)-2-метил-3-фенилпропионил]нафталин-1-илметиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]нафталин-1-илметиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(3,3-Дифенилпропионил)нафталин-1-илметиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(Ацетилнафталин-1-илметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-Фтор-3-(нафталин-1-илметилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(*RS*)-2-Бензил-3-(2-метилфенил)карбамоилпропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(*RS*)-2-Бензил-3-(3-метоксифенилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(*RS*)-2-Бензил-3-(4-хлорфенилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[(*RS*)-2-Бензил-3-(4-фторбензилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

[(3*S*)-3-((*RS*)-2-Бензил-3-пропионилкарбамоилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-Фтор-3-(3-тиофен-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{3-[3-(3-Хлоризоксазол-5-ил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[6-Фтор-3-(3-пиримидин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-{6-Фтор-3-[3-фенил-4-([1,3,4]тиадиазол-2-илкарбамоил)бутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил}уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(1,3-Дибензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{Ацетил[2-(2-фторфенил)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-(3-{Ацетил[2-(3-фторфенил)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты;

(3*S*)-[3-(3-Бензил-1-циклогексилметилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]уксусной кислоты и

(3*S*)-(3-{Циклогексилметил[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)уксусной кислоты.

До тех пор пока не установлено иное, общие термины и наименования, используемые выше или ниже в контексте описания настоящего изобретения, предпочтительно, обозначают следующее:

В том случае, когда используют множественную форму для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п., это также означает единичное соединение, соль и т.п.

Любую ссылку на соединение формулы I следует также понимать, как подходящую и уместную ссылку и на соли (особенно, фармацевтически приемлемые соли) соединения формулы I.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к нетоксичным, аддитивным солям неорганической или органической кислоты и/или основания. Ссылка может быть дана на "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, сс.201-217.

Термин «мостиковая группа», как используется в настоящей заявке, означает группу или атом, расположенную(-ый) между двумя различными фрагментами молекулы.

Примерами таких мостиковых групп являются мостиковая C₁₋₆-алкильная группа в арил-C₁₋₆-алкилкарбонильной группе, расположенная между арильным

и карбонильным фрагментом; C_{1-4} -алкильная группа в арил- C_{1-4} -алкильной группе, расположенная между арильным фрагментом и основным фрагментом молекулы; или мостиковая C_{1-4} -алкильная группа в R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонильной группе, расположенная между R^7 -группой и карбонильным фрагментом.

Примерами таких мостиковых атомов являются мостиковый углеродный атом метиленовой ($-CH_2-$) группы в бензилокси- или бензиламиногруппе, расположенный между фенильным кольцом и атомом кислорода, или фенильным кольцом и атомом азота, соответственно.

Термин «алкил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к насыщенной алифатической группе, включающей прямолинейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода, например, C_{1-9} -алкил, т.е. алкил, имеющий 1-9 атомов углерода. Типичные примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, *изо*-бутил (или также упоминается, как «2-метилпропил»), *n*-пентил (или также упоминается, как «*n*-амил»), *изо*-пентил (или также упоминается, как «*изо*-амил»), *n*-гексил, *n*-гептил и *n*-октил. Предпочтительными являются метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил и *изо*-бутил. Наиболее предпочтительными являются метил, этил, *n*-пропил и *изо*-пропил.

Мостиковая C_{1-6} -алкильная группа, как используется в «арил- C_{1-6} -алкилкарбониле», как определено для R^6 , предпочтительно означает C_{2-4} -алкильную группу, посредством которой арильный фрагмент и карбонильный фрагмент предпочтительно присоединяются к двум различным атомами углерода мостиковой C_{2-4} -алкильной группы. Предпочтительными примерами мостиковых C_{1-6} -алкильных групп, как используется в R^6 , означающем арил- C_{1-6} -алкилкарбонил, являются этан-1,2-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,3-диил и 2-метилпропан-1,2-диил.

В другом воплощении изобретения мостиковая C_{1-6} -алкильная группа, как используется в «арил- C_{1-6} -алкилкарбониле», как определено для R^6 , предпочтительно означает соответствующую C_{1-6} -алкильную группу, посредством которой арильный фрагмент и карбонильный фрагмент

предпочтительно присоединяются к одному и тому же атому углерода C_{1-6} -алкильной группы. Примерами таких мостиковых C_{1-6} -алкильных групп, как
 5 используется в R^6 , означающем арил- C_{1-6} -алкилкарбонил, являются метиленовая группа (предпочтительно) и этан-1,1-диил.

Мостиковая C_{1-3} -алкильная группа, как используется в «диарил- C_{1-3} -алкилкарбониле», как определено для R^6 , предпочтительно означает C_{2-3} -алкильную группу, посредством которой карбонильный фрагмент и, по меньшей мере, одна арильная группа предпочтительно присоединяются к двум различным
 10 атомами углерода мостиковой C_{2-3} -алкильной группы. Предпочтительными примерами таких мостиковых C_{1-3} -алкильных групп, как используется для R^6 , означающем диарил- C_{1-3} -алкилкарбонил, являются этан-1,2,2-триил и этан-1,1,2-триил.
 15 20

Мостиковая C_{1-4} -алкильная группа, как используется в « R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{1-4} -алкильная группа может быть
 25 дополнительно монозамещена арилом», как определено для R^6 , предпочтительно означает C_{2-4} -алкильную группу (в частности, если есть дополнительный арильный заместитель, мостиковой группой является пропан-1,2,3-триил),
 30 посредством которой R^7 -группа, карбонильный фрагмент и арильный заместитель (если есть) предпочтительно присоединяются к двум (трем, если есть дополнительный арильный заместитель) различным атомам углерода
 35 мостиковой C_{2-4} -алкильной группы. Примерами мостиковых C_{1-4} -алкильных групп, как используется для R^6 , означающем « R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{1-4} -алкильная группа может быть дополнительно монозамещена арилом» являются этан-1,2-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, 2-фенилпропан-1,3-диил и 1-фенилпропан-2,3-диил; предпочтительными являются 2-фенилпропан-1,3-диил и 1-фенилпропан-2,3-диил, особенно - 1-фенилпропан-2,3-диил.
 40 45

Примером мостиковой C_{1-4} -алкильной группы, как используется для R^6 , означающем R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{1-4} -алкильная группа
 50 может быть дополнительно дизамещена гидроксигруппой» является 1,2-дигидроксиэтан-1,2-диил.

Термин «алкенил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к прямолинейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 2-7, предпочтительно 2-4, атома углерода, с, по меньшей мере, одной углерод-углеродной двойной связью ($R_aR_bC=CR_cR_d$).

R_a - R_d относятся к заместителями, каждый из которых индивидуально и независимо выбран из водорода и алкила. Типичные примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил (также упоминается, как «винил»), 2-пропенил (также упоминается, как «аллил»), 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил и 5-гексенил, особенно – этенил или 2-пропенил.

Термин « C_{1-2} -алкилендиоксигруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к $-O(CH_2)_nO$ -группе, в которой n означает 1 или 2 и атомы кислорода присоединены к двум смежным атомам углерода основного фрагмента молекулы, предпочтительно к двум смежным атомам фенильного кольца.

Термин «алкоксигруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к алкильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через кислородный мостик. Типичные примеры алкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, метоксигруппу, этоксигруппу, 2-пропоксигруппу, бутоксигруппу, *трет*-бутоксигруппу, пентоксигруппу и гексилоксигруппу, особенно – метоксигруппу.

Термин «алкоксикарбонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к алкоксильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу. Типичные примеры алкоксикарбонила включают, но не ограничиваются ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил, *n*-пропоксикарбонил и *изо*-бутоксикарбонил, особенно – метоксикарбонил. R^6 , представляющий собой алкоксикарбонил, предпочтительно означает *n*-пропоксикарбонил и *изо*-бутоксикарбонил.

Термин «алкилкарбонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к алкильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу. Типичные примеры алкилкарбонила включают, но не ограничиваются ими, ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил. Другими

примерами являются 1-оксо-2-метилбутил и 3,3-диметил-1-оксопропил.
Предпочтительными являются ацетил, 1-оксопропил, 1-оксобутил, 1-оксо-2-метилбутил и 3,3-диметил-1-оксопропил.

Термин «алкилсульфонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к алкильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через сульфонильную группу. Типичные примеры алкилсульфонила включают, но не ограничиваются ими, метансульфонил и этансульфонил, предпочтительно, метансульфонил.

Термин «аминокарбонил» (также упоминается как «карбамоил»), как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к аминогруппе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу.

Термин «арил» или «арильная группа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, и имеющей одно кольцо или конденсированные кольца, и, предпочтительно, относится к фенилу или нафтилу, особенно предпочтительно – к фенильной группе. Арильная группа предпочтительно является незамещенной. В другом воплощении изобретения арильная группа может быть замещена, как, в частности, описано в воплощениях настоящего изобретения. Если арильная группа моно- или дизамещена, предпочтительными, но неограничивающими, примерами являются 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2,5-бистрифторметилфенил, 3,5-бистрифторметилфенил, 3-трифторметоксифенил, 4-хлорфенил, 3-хлорфенил, 2-хлорфенил, 2,6-дихлорфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-метилфенил, 3-метилфенил, 2-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 4-этилфенил, 4-изопропилфенил, 4-*трет*-бутилфенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 2-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-йодфенил, 3-бромфенил, 2-бромфенил, 4-метоксифенил, 3-метоксифенил, 2-метоксифенил, 2,3-диметоксифенил, 2,4-диметоксифенил, 2,5-диметоксифенил, 4-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 2-гидроксифенил, 4-метилтиофенил, 4-метансульфонилфенил и 3-*трет*-бутоксикарбониламинофенил.

Термин «арилалкенил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к

основному фрагменту молекулы через алкенильную группу. Типичные примеры арилалкенила включают, но не ограничиваются ими, 2-фенилэтенил, 3-фенилпропен-2-ил и 2-нафт-2-илэтенил.

Термин «арилоксигруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через кислородный мостик.

Термин «арилсульфонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через сульфонильную группу.

Термин «карбонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к -C(O)-группе.

Термин «тиокарбонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к -C(S)-группе.

Термин «карбоксигруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к группе -CO₂H.

Термин «цианогруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к группе -C≡N.

Термин «циклоалкил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к насыщенному циклическому углеводородному фрагменту, содержащему 3-10 атомов углерода (например, C₃-6-циклоалкил означает циклоалкил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода), предпочтительно, циклопентильный или циклогексильный радикал, при этом упомянутые радикалы, особенно циклопентильный радикал, могут быть замещены аннелированным бензольным кольцом. В другом воплощении изобретения данное бензольное кольцо может быть моно- или дизамещенным, где заместитель(-и) независимо выбран(-ы) из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкоксигруппы и галогена (особенно C₁₋₄-алкоксигруппы). В том случае, когда циклоалкильная группа используется в качестве мостиковой группы, например, в группе «арил-C₃₋₆-циклоалкилкарбонил», как определено для R⁶, то она, предпочтительно, представляет собой циклопропандиильный, цикlopентандиильный или циклогександиильный радикал (особенно циклопропан-1,2-диил), при этом данный радикал предпочтительно является незамещенным.

Термин «формил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к группе $-C(O)H$.

Термин «гало» или «галоген», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к фтору, бром, хлору или йоду, и до тех пор, пока не указано иное, данный термин относится, предпочтительно, к фтору или хлору.

Термин «галоалкил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к алкильной группе, имеющей, по меньшей мере, один атом водорода, замененный атомом галогена. Типичные примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, 2-фторэтил, трифторметил, пентафторэтил и 2-хлор-3-фторпентил, предпочтительно, трифторметил.

Термин «галоалкоксигруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к алкоксильной группе, имеющей, по меньшей мере, один атом водорода, замененный атомом галогена. Типичные примеры галоалкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, хлорметоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, трифторметоксигруппу и пентафторэтоксигруппу, предпочтительно, трифторметоксигруппу.

Термин «гетероцикл», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к моноциклической, бициклической или полициклической неароматической кольцевой системе, содержащей до 15 атомов в кольце (предпочтительно, от 5 до 10 атомов в кольце), по меньшей мере, один из которых представляет собой гетероатом, предпочтительно от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, предпочтительно, азота. Кольцевая система может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, и предпочтительно содержит один или два гетероатома в кольце, выбранных из азота. Типичные примеры гетероцикла включают, но не ограничиваются ими, дигидроиндол (особенно, дигидроиндол-2-ил) и хроман (особенно, хроман-3-ил).

Термин «гетероарил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, имеет значения, определенные выше для гетероцикла, отличаясь тем, что кольцевая система является ароматической.

Термин «гетероарилалкил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к гетероарильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры гетероарилалкила включают, но не ограничиваются ими, тиенилалкил (особенно тиен-2-илалкил), изоксазолилалкил (особенно 3-хлоризоксазол-5-илалкил), пиридилалкил (особенно пиридин-3-илалкил), пиримидилалкил (особенно пиримидин-2-илалкил), индолилалкил (особенно индол-3-илалкил) и бензоимидазолилалкил (особенно бензоимидазол-2-илалкил).

Термин «гетероарилкарбонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к гетероарильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу. Типичный пример гетероарилкарбонила включает, но не ограничивается им, индолилкарбонил (особенно индол-2-илкарбонил).

Термин «гетероариламиногруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к гетероарильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через аминогруппу. Типичный пример гетероариламиногруппы включает, но не ограничивается им, тиадиазолиламиногруппу (особенно тиадиазол-2-иламиногруппу).

Термин «гетероциклилкарбонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к гетероциклильной группе, присоединенной к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу. Типичный пример гетероциклилкарбонила включает, но не ограничивается, дигидроиндолилкарбонил (особенно дигидроиндол-2-илкарбонил) и хроманкарбонил (особенно хроман-3-илкарбонил).

Термин «гидроксигруппа» или «гидроксил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к группе —OH .

Термин «нитрогруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к группе —NO_2 .

Термин «оксогруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к группе =O .

Термин «оксигруппа», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к —O— группе.

Термин «сульфонил», как используется в настоящей заявке, сам по себе или в любой комбинации, относится к $-S(O)_2$ -группе.

Термин «ацил», как используется в настоящей заявке, относится к карбонильной группе, связанной с атомом углерода, такой как C_{1-9} -алкилкарбонильная, арилалкенилкарбонильная, арил- C_{1-6} -алкилкарбонильная, арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкилкарбонильная, арилкарбонильная, арилкарбонил- C_{1-4} -алкилкарбонильная, арилокси- C_{1-3} -алкилкарбонильная, циклоалкил- C_{1-3} -алкилкарбонильная, диарил- C_{1-3} -алкилкарбонильная, гетероциклилкарбонильная, гетероарил- C_{1-3} -алкилкарбонильная, гетероарилкарбонильная, арил- C_{3-6} -циклоалкилкарбонильная, циклоалкилкарбонильная или R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонильная группы, как используется для R^6 Формулы I.

По аналогии, термин «ациламиногруппа», как используется в настоящей заявке, относится к ацильной группе, описанной выше, связанной с основным фрагментом молекулы через атом азота.

Термин «уреидогруппа», как используется в настоящей заявке, относится к группам, таким как C_{1-9} -алкиламинокарбонил или арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил, связанным с основным фрагментом молекулы через атом азота.

Термин «оксикарбониламиногруппа», как используется в настоящей заявке, относится к группам, таким как C_{1-9} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-3} -алкоксикарбонил или арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкоксикарбонил, связанным с основным фрагментом молекулы через атом азота.

Соединения формулы I могут содержать один или более стереогенных или асимметричных центров, таких как один или более асимметричных атомов углерода. Заместители при двойной связи или в кольце может находиться в цис- (= Z-) или транс- (= E-)-форме, пока не указано иное. Соединения формулы I могут, также, находится в виде смесей стереоизомеров или, предпочтительно, в виде чистых стереоизомеров. Смесей стереоизомеров могут быть разделены методами известными специалисту в данной области техники.

Соединения настоящего изобретения обладают полезными, в частности, фармакологически полезными свойствами. Они связываются с CRTH2-рецептором и таким образом модулируют влияние эндогенного PGD₂.

Соединения формулы I могут быть использованы для получения лекарственного средства и пригодны для предотвращения и/или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из хронических и острых аллергических/иммунных болезней/расстройств, включающих аллергическую астму, ринит, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей (COPD), дерматит, воспалительные кишечные заболевания, ревматоидный артрит, аллергический нефрит, конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системный мастоцит, анафилактический шок, крапивницу, экзему, зуд, воспаления, ишемическое реперфузионное повреждение, цереброваскулярные расстройства, плеврит, язвенный колит, заболевания, связанные с эозинофилами, включая синдром Черджа-Стросс и синусит, и заболевания, связанные с базофилами, включая базофильный лейкоз и базофильный лейкоцитоз.

у людей и других млекопитающих.

Соединение формулы I или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, могут быть использованы для получения лекарственного средства и пригодны для предотвращения и/или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей как из хронических, так и острых аллергических/иммунных болезней/расстройств таких, как упомянуты в предыдущем параграфе, таких как, предпочтительно, аллергическая астма, ринит, аллергический ринит, COPD, дерматита, воспалительных кишечных заболеваний и ревматоидного артрита.

В другом аспекте изобретения соединения формулы I могут быть использованы в качестве стандартных или эталонных соединений в тестах или анализах, включающих модуляцию CRTH2-рецептора. Такие соединения могут быть сделаны коммерчески доступными для применения в качестве эталона, стандарта качества или контроля, например, для фармацевтического исследования, при разработке новых анализов или протоколов, связанных с активностью CRTH2-рецептора.

Как упоминалось ранее, соединения формулы I модулируют PGD₂-активацию CRTH2-рецептора. Биологический эффект таких соединений может быть исследован разнообразными методами - *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.
 5 Способность соединений формулы I связываться с CRTH2-рецептором может быть измерена методами, подобными тем, что описаны в литературе (см. Arimura A. и др., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 298(2), сс.411-419 и Sawyer N. и др., *Br. J. Pharmacol.*, **2002**, 137, сс.1163-1172, соответственно) и методами,
 10 описанными ниже в экспериментальной части.

Функциональный анализ, с использованием клеток, экспрессирующих
 15 человеческий CRTH2-рецептор (hCRTH2), может быть использован для определения изменений уровня концентрации внутриклеточного кальция в результате обработки соединением. После добавления соединения клетки
 20 сенсibiliзируют PGD₂. Во флуорометрическом сцинцилляционном планшет-ридере (FLIPRTM, Molecular Devices, Sunnyvale, Калифорния) флуоресценцию регистрируют при обоих добавлениях, получаемые пиковые значения эмиссии,
 25 относительно базового уровня, после добавления PGD₂ нормируют по нижнему (без PGD₂) и верхнему (без активного соединения) контрольным образцам. Для определения значений IC₅₀ подбором аппроксимирующей кривой по данным к
 30 единому центру по четырёх-параметрической логарифмической S-образной кривой зависимости «доза-эффект» по уравнению $A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$ используют относительные величины остаточной активности.

35 Способность соединений модулировать индуцированные PGD₂ изменения уровня внутримолекулярного кальция через активацию CRTH2 может быть измерена посредством известных специалисту в данной области методов или
 40 посредством анализов, описанных ниже в экспериментальной части.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель; к применению
 45 таких фармацевтических композиций для терапевтического, в широком аспекте изобретения также профилактического, лечения заболеваний/расстройств, упомянутых в настоящей заявке; к соединениям формулы I или их
 50 фармацевтически приемлемым солям для применения в качестве лекарственного

средства; и к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для предотвращения и/или лечения заболеваний/расстройств, упомянутых в
5 настоящей заявке.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением являются композициями для энтерального введения, такого как назальное, буккальное,
10 ректальное, дермальное или, особенно, оральное введение, и для парэнтерального введения, такого как внутримышечное, внутривенное или подкожное, внутривенное, введение в глазное яблоко, инъекционное или
15 инфузионное, теплокровным животным, особенно, людям. Такие композиции содержат эффективную дозу фармацевтически активного ингредиента, самого по себе или вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Доза активного
20 ингредиента зависит от вида теплокровного животного, массы тела, возраста и индивидуальных условий, индивидуальных фармакинетических данных, заболевания/расстройства, подвергающегося лечению, и способа введения.

Получение фармацевтических композиций может быть осуществлено методами, хорошо известными специалисту в данной области техники (см.,
25 например, Mark Gibson, Editor, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science)
30 посредством перевода описанных соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически полезными веществами, в галеновую форму для введения вместе
35 с подходящими нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими материалами носителя и, при необходимости, обычными фармацевтическими адъювантами.
40

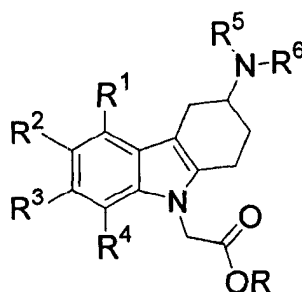
В одном из воплощений изобретение также относится к способу предотвращения или лечения заболеваний/расстройств, реагирующих на
45 ингибирование CRTH2-рецептора, в частности, к способу предотвращения или лечения заболеваний/расстройств, упомянутых в настоящей заявке, при этом упомянутые способы включают введение пациенту фармацевтически активное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.
50

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединений формулы I. Соединения формулы I настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с последовательностью реакций, представленной ниже на схемах, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 имеют значения, определенные для формулы I. Другие используемые аббревиатуры определены в экспериментальной части. В некоторых случаях характерные группы R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 могут быть несовместимы со структурой, приведенной на схемах ниже, и, поэтому, требуется использование защитных групп (PG). Например, может быть необходимым защитить реакционные функциональные группы, такие как гидроксигруппа, аминогруппа, тиогруппа или карбокигруппа, когда этого необходимо в конечном продукте, избегая его нежелательного участия в реакциях. Использование защитных групп хорошо известно из уровня техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Предполагают, что такие защитные группы являются необходимыми в определенном случае. В последующем описании, например, PG, когда используются в качестве аминозащитной группы, предпочтительно, относится к группе, такой как *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или аллилоксикарбонил, наиболее предпочтительно - *трет*-бутоксикарбонил. Далее, L относится к уходящей группе, такой как активированная (например, в виде мезиалата, активного сложного эфира и т.д.) или неактивированная гидроксигруппа, или гало, в частности, хлору или брому. Далее, R и R' независимо относятся к C_{1-4} -алкильной группе, предпочтительно, этилу или *трет*-бутилу, при этом, когда R' присутствует, R предпочтительно представляет собой этил и R' предпочтительно представляет собой *трет*-бутил.

В основном все химические превращения могут быть осуществлены в соответствии с хорошо известными, стандартными методиками, описанными в литературе, например, как описано Larock R. C. в "Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations", издатель VCH, 1999, или, как описано в приведенных ниже процедурах. Полученные соединения также могут быть превращены в их фармацевтически приемлемые соли, способами хорошо известными специалисту.

Как правило, соединения формулы I получают из сложного эфира структуры 1, в которой R представляет собой C_{1-4} -алкил, предпочтительно, этил,

или *трет*-бутил, посредством гидролиза сложноэфирной группы, с использованием обычных процедур, например, перемешиванием промежуточного соединения структуры 1 с водным раствором гидроксида лития, натрия или калия в органическом соразтворителе, таком как спирт, подобном MeOH или EtOH; ТГФ; ацетоне; MeCN; или ТФУК, соответственно.



1

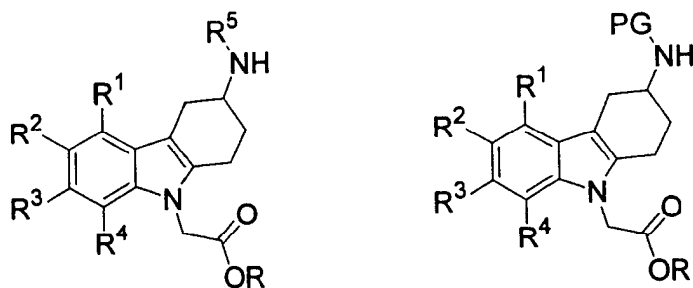
Структура 1, где R представляет собой C₁₋₄-алкил

Промежуточные соединений формулы 1 получают взаимодействием промежуточного соединения структуры 2а или 2б, или его соли, такой как гидрохлоридная соль, с реагентом формулы L-R⁶, в которой R⁶ имеет значения, определенные для формулы I и L представляет собой уходящую группу, определенную выше. Реагентом превращения R⁶ в структуре L-R⁶ может быть хлорформиат или ацилгалогенид, предпочтительно, хлорангидрид или бромангидрид, используемые как таковые, или генерированные *in situ* из соответствующей коммерчески доступной или хорошо известной карбоновой кислоты с использованием активирующего реагента, такого как галогенирующий реагент, в условиях, известных специалисту, предпочтительно, посредством оксалилхлорида или хлорокиси фосфора, или ацилангидрида, превращая R⁶ в присутствии основания, такого как Et₃N, ДИЭА, N-этилморфолин, N-метилпиперидин или пиридин, в подходящем растворителе, таком как, ТГФ или ДХМ.

В другом аспекте изобретения промежуточное соединение структуры 2а или 2б конденсируют с коммерчески доступной или хорошо известной карбоновой кислотой в присутствии реагента сочетания, такого как ДЦК,

диизопропилкарбодиимид, ГАТУ и т.п., в присутствии основания, описанного выше, с образованием промежуточного соединения структуры 1.

В другом аспекте изобретения промежуточное соединение структуры 2а или 2б взаимодействует с коммерчески доступным изоцианатом или изотиоцианатом в присутствии основания с образованием промежуточного соединения структуры 1.



Структура 2а: $R^5 \neq H$
2б: $R^5 = H$

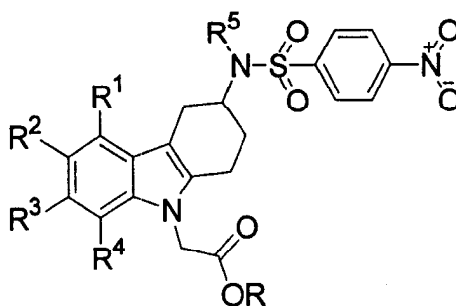
2в

В особенном случае промежуточные соединения структуры 1, в которой R^4 представляет собой C_{1-5} -алкильную, аллильную или метансульфонильную группу, получают взаимодействием промежуточных соединений структуры 2в, в которой R^4 представляет собой галоген, предпочтительно I или Br, метансульфонилоксигруппу или толуолсульфонилоксигруппу, с реагентами, такими как тетраметилолово, аллилтрибутилолово, комплексом винилборного ангидрида и пиридина вместе с основанием, таким как K_2CO_3 , в присутствии палладиевого катализатора, такого как *тетракис*(трифенилфосфин)палладий(0) или т.п., или метансульфинат натрия в присутствии йодида меди (I), соответственно, в полярном апротонном растворителе, таком как ДМФА или ДМЭ, или NMP, при температуре между $60^\circ C$ и $130^\circ C$.

Заместитель R^5 в промежуточном соединении структуры 2а получают взаимодействием промежуточного соединения структуры 2б с соответствующим альдегидом в растворителе, таком как ДХМ или т.п., в присутствии восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия, и основания, такого как ДИЭА.

Как вариант, промежуточное соединение структуры **2а**, в которой R⁵ не является водородом, получают из промежуточного соединения **2б** через сульфонамид структуры **3а**. В начале, промежуточное соединение структуры **2б** взаимодействует с *n*-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе, таком как ДХМ, ТГФ или в другом подходящем органическом растворителе, в присутствии основания, такого как ДИЭА, в присутствии или без каталитического количества *N,N*-диметиламинопиридина, с получением требуемого сульфонида структуры **3а**. На второй стадии для того, чтобы получить сульфонамид структуры **3б**, сульфонамид структуры **3а** легко алкилируют соответствующим коммерчески доступным или хорошо известным алкилирующим агентом R⁵-L, с использованием K₂CO₃ или любого другого подходящего основания, в органическом растворителе, таком как толуол, предпочтительно, в присутствии агента фазового переноса, такого как бромид тетрабутиламмония, в соответствии с процедурой, описанной в литературе (см. С. Рефа и др., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, сс.2783-2787). В частности, метильную группу вводят при помощи реакции сульфонида структуры **3а** или с метилиодидом, или с диазометаном, растворенным в диэтиловом эфире.

Затем сульфонамид структуры **3б** обрабатывают, с использованием общепринятой процедуры в соответствии с S.C. Miller и коллегами (см. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, сс. 2301-2302), тиолом, таким как тиофенол, или тиоуксусной кислотой, в присутствии основания, такого как ДБУ или т.п., в подходящем органическом растворителе, таком как ДМФА, для удаления сульфонамидной группы, получая промежуточное соединение структуры **2а**.

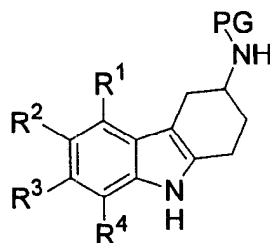


Структура **3а**, где R⁵ представляет собой H
3б, где R⁵ ≠ H

Промежуточное соединение структуры **2б** получают после удаления защитной группы (PG) из промежуточного соединения структуры **2в**, используя

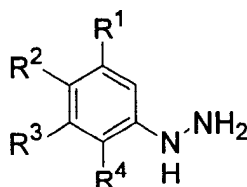
реакционные условия, известные специалисту. Предпочтительно PG представляет собой группу, такую как *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, или аллилоксикарбонил, наиболее предпочтительно - *трет*-бутоксикарбонил.

Промежуточное соединение структуры **2в** получают посредством взаимодействия промежуточного соединения структуры **4** с соединением формулы $L-CH_2CO_2R$, в которой R и L имеют значения, определенные выше, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, гидрид натрия, *трет*-бутанолат калия или т.п., в подходящем растворителе, таком как, ацетон, MeCN, ТГФ или диоксан. Подходящий L представляет собой уходящую группу, такую как галоген, в частности, бром или хлор, мезилоксигруппу или тозилксигруппу. Предпочтительно соединение формулы $L-CH_2CO_2R$ представляет собой бромацетат.

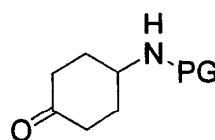


Структура **4**

Промежуточное соединение структуры **4**, содержащее PG, описанную выше, получают в индольном синтезе по Фишеру, в соответствии с литературой (см. J. D. На и др., *Bulletin of the Korean Soc. Chem.* **2004**, 25, сс.1784-1790): реакцией коммерчески доступного или хорошо известного гидразина структуры **5** (как свободного основания, или как соли) и циклогексанона структуры **6**, являющегося коммерчески доступным или получаемый так, как раскрыто в вышеупомянутой литературе, с получением требуемого промежуточного соединения структуры **4**, в виде рацемата.

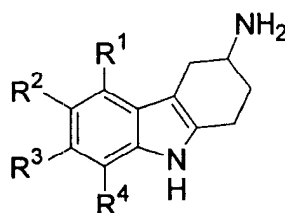


Структура **5**



6

В другом аспекте изобретения промежуточное соединение структуры 4 получают через защиту аминогруппы тетрагидрокарбазол-3-мламина структуры 7 посредством упомянутой выше PG, используя известные специалисту методы.

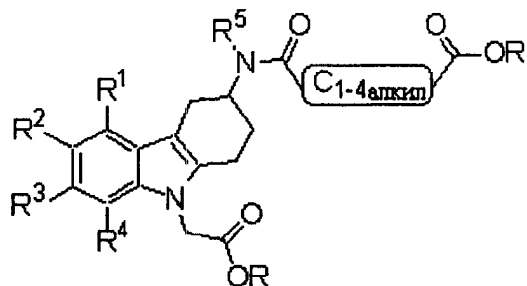


Структура 7

Оба (*R*)- и (*S*)-энантиомера исходного тетрагидрокарбазол-3-мламина структуры 7 получают с использованием стереоспецифической реакции, следуя процедуре, описанной в литературе (см. Rosentreter U. и др., *Arzneim.-Forsch.* **1989**, 39(12), сс.1519-1521; и EP 0242518).

Синтез рацемического гидрохлорида этил-(3*RS*)-(3-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата описан в литературе (Ulven, T.; Kostenis, E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, сс.897-900).

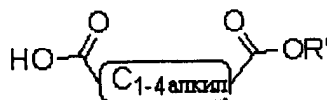
Стереоселективный синтез метил-(3*R*)-(3-*трет*-бутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата описан в WO 03/097598.



Структура 8а, где R' представляет собой H и R представляет собой C₁₋₄-алкил
8b, где R' и R независимо представляют собой C₁₋₄-алкил

В особом случае соединение структуры 1, в которой R^6 представляет собой « R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, в котором мостиковая C_{1-4} -алкильная группа может быть дополнительно монозамещена арилом, и R^7 представляет собой ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, C_{1-6} -алкиламинокарбонил или арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил», получают взаимодействием соответствующего соединения структуры 8а с соответствующим амином в присутствии реагента сочетания, такого как ДЦК, диизопропилкарбодиимида, ГАТУ или т.п., в присутствии Et_3N , ДИЭА или т.п., в растворителе, таком как ДХМ или ДМФА.

Соединение структуры 8а, в которой мостиковая C_{1-4} -алкильная группа может быть дополнительно монозащищена арилом, получают обработкой соответствующего соединения структуры 8б, в которой R' представляет собой C_{1-4} -алкил, предпочтительно, *трет*-бутил, в качестве защитной группы, ТФУК в ДХМ или соляной кислотой в органическом растворителе, таком как диоксан, диэтиловый эфир, $AcOEt$ или т.п., при комнатной температуре.



Структура

9, где R' представляет собой C_{1-4} -алкил

Соединение структуры 8б получают взаимодействием соединения структуры 2а или 2б с соответствующим соединением структуры 9, в которой мостиковая C_{1-4} -алкильная группа может быть дополнительно монозамещена арилом, которое является коммерчески доступным или которое синтезируют в соответствии с хорошо известными методами, такими как алкилирование енолята (см., например, J. Org. Chem. 1986, 51(6), сс.938-940), в присутствии реагента сочетания, такого как ДЦК, диизопропилкарбодиимида, ГАТУ или т.п., в присутствии Et_3N , ДИЭА или т.п., в растворителе, таком как ДХМ или ДМФА.

В том случае, когда соединения формулы I получают в форме смесей энантиомеров, то энантиомеры могут быть разделены с использованием методов, известных специалисту в данной области техники: например, посредством образования и разделения диастереомерных солей или посредством ВЭЖХ с

хиральной неподвижной фазой, такой как колонка Regis Whelk-O1(R,R) (10 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм), колонка Daicel ChiralPak IA (10 мкм) или колонка AD-H (5 мкм). Типичными условиями хиральной ВЭЖХ являются изократическая смесь элюента А (EtOH, в присутствии или без амина, такого как Et₃N, диэтиламин) и элюента Б (гексан), при скорости потока от 0,8 до 150 мл/мин.

Экспериментальная часть:

Сокращения (как используется в настоящей заявке):

АсОEt	этилацетат
АсОН	уксусная кислоты
вод.	водный
Свз.	связывание
АБС	альбумин бычьей сыворотки
КХ	Колоночная хроматография на силикагеле
ДБУ	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДЦК	1,3-дициклогексилкарбодиимид
ДХМ	дихлорметан
ДИЭА	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
ДМАП	<i>N,N</i> -диметил-4-аминопиридин
ДМЭ	диметоксиэтан
ДМФА	диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
ЭДТА	дтилендиаминтетрауксусная кислота
ЭИ-МС	масс-спектрокопия с электрораспылительной ионизацией
Et ₃ N	триэтиламин
ФХ	флэш-хроматография на силикагеле
ч	час(ы)
ГАТУ	гексафторфосфат <i>O</i> -(7-аза-1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
л	литр(ы)
ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрокопия

	Me	метил
	MeCN	ацетонитрил
5	MeI	метилйодид
	MeOH	метанол
	мезил	метансульфонил
	Мет.	Метод
10	мин	минута(ы)
	МС	масс-спектроскопия
	ММ	молекулярная масса
15	н.	нормальность раствора
	NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
	NМП	<i>N</i> -метилпирролидинон
20	орг.	органический
	ФСБ	фосфатно-солевой буфер
	PG	защитная группа
25	PGD ₂	простагландин D ₂
	ФМСФ	фенилметилсульфонилфторид
	кт	комнатная температура
	с	секунда(ы)
30	насыщ.	насыщенный
	замещ.	замещенный
	ТФУК	трифторуксусная кислота
35	ТГФ	тетрагидрофуран
	ТСХ	тонкослойная хроматография
	тозил	толуолсульфонил
40	t _R	время удерживания
	Tris	трис(гидроксиметил)аминометановый буфер

Химия

Общие замечания

Все используемые растворители и реагенты получены из коммерческих источников, пока не указано иное.

Температуры указаны в градусах Цельсия (°C). Пока не указано иное, реакции проводят при комнатной температуре (кт).

Для смесей соотношения частей растворителя или элюента, или реагента смеси в жидкой форме даны в виде объемных соотношений (об/об), пока не
указано иное.

Условия аналитической ВЭЖХ, используемые в примерах, даны ниже:

Анализы ВЭЖХ/МС проводят с использованием прибора ВЭЖХ Waters 2795 Alliance, снабженного матричным фотодиодным детектором Waters 996 и масс-спектрометром (электрораспылительная ионизация) Micromass ZQTM Waters, измерения при 200-400 нм (ЖХ-1 или ЖХ-2), или с использованием системы Agilent 1100, снабженной бинарным насосом Dionex P580, матричным фотодиодным детектором Dionex PDA-100 и масс-спектрометром Finnigan AQA (ЖХ-3).

Данные о времени удерживания ЖХ получают с использованием следующих условий элюирования:

-ЖХ-1: Аналитическая ВЭЖХ на колонке XterraTM MS C18 (4,6 x 50 мм, 5 мкм, Waters); линейный градиент для системы вода/0,06% муравьиная кислота (А) и системы MeCN/0,06% муравьиная кислота (Б) составляет от 5% до 95% Б в течение 1 мин; скорость потока 3 мл/мин, измерения при 215 нм.

-ЖХ-2: Аналитическая ВЭЖХ на колонке Zorbax[®] SB-AQ (4,6 x 50 мм, 5 мкм, Agilent); линейный градиент для системы вода/0,06% муравьиная кислота (А) и системы MeCN/0,06% муравьиная кислота (Б) составляет от 5% до 95% Б в течение 1 мин; скорость потока 3 мл/мин, измерения при 215 нм.

-ЖХ-3: Аналитическая ВЭЖХ на колонке Zorbax[®] SB-AQ (4,6 x 50 мм, 5 мкм, Agilent); линейный градиент для системы вода/0,05% ТФУК (А) и MeCN (Б) составляет от 5% до 95% Б в течение 1 мин; скорость потока 4,5 мл/мин, измерения при 215 нм.

Очистку с использованием препаративной ВЭЖХ/МС осуществляют с использованием системы ВЭЖХ Waters, снабженной контроллером Waters 600, системой обработки образцов Waters 2767, матричным фотодиодным детектором Waters 996 и масс-спектрометром (электрораспылительная ионизация) Micromass ZQTM Waters (измерения при 200-400 нм), с использованием колонки Zorbax[®] PrepHT SB.Aq (5 мкм, 21,2 x 50 мм) или колонки Phenomenex[®] Gemini (10 мкм, 2,12 x 50 мм), с линейным градиентом для системы вода/0,02% муравьиной

кислоты (А) и MeCN/0,02% муравьиной кислоты (Б) в течение 5 мин; скорость потока 4 мл/мин, измерения при 215 нм.

¹H ЯМР-спектр регистрируют или на ЯМР-спектрометре с преобразованием Фурье Varian Mercury 300VX, или на спектрометре Bruker Advance II 400.

Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.) относительно протонных резонансов, являющихся результатом частичного дейтерирования ЯМР-растворителя, например, для диметилсульфоксида δ (H) 2,49 м.д., для хлороформа δ (H) 7,24 м.д., и сокращения *c*, *d*, *t*, *кв.*, *м* и *ушир.* относятся к синглету, дуплету, триплету, квартету, мультиплету и уширенному, соответственно.

Синтез соединений формулы I:

Последующие примеры иллюстрируют получение фармакологически активных соединений изобретения, но не ограничивают полностью его объем. Вначале описан пример синтез соединений, а затем приведено описание синтеза промежуточных соединений и исходных соединений. В случае использования в экспериментальной части общие структуры 1-9 относятся к структурам, описанным в предшествующем основном описании получения соединений формулы I.

Общий метод омыления промежуточных соединений структуры 1:

Вод. 1 н. LiOH или 1 н. NaOH (1 мл, 1 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору соответствующего соединения структуры 1 (0,105 ммоль) в ТГФ (1мл) и полученную бифазную смесь продолжают перемешивать в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляют ДХМ (2 мл) и AcOH (1 мл), или 2 н. HCl. Вод. слой, полученный после разделения фаз, экстрагируют три раза ДХМ (1 мл). Объединенные орг. фазы промывают рассолом и сушат над Na₂SO₄, а затем выпаривают растворитель. Очистку осуществляют посредством КХ, с использованием смеси (1:1) AcOEt/гептан, или препаративной ВЭЖХ, получая требуемое соединение формулы I с выходом от 6 до 98%.

Представленные в приведенной ниже Таблице 1 примеры соединений формулы I получают в соответствии с упомянутым выше способом, с использованием соответствующего соединения структуры 1 в качестве исходного материала.

Таблица 1

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
1	(3R)-[3-(3-Бутилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C19H25NO3 343,426	1,01 ЖХ-1	344,08
2	(3R)-[3-(3-Бензилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H23N3O3 377,443	1,15 ЖХ-1	378,04
3	(3R)-[3-(3-Фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H25N3O3 391,47	1,32 ЖХ-1	392,05
4	(3R)-[3-(3-Нафталин-1-илуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H23N3O3 413,476	1,7 ЖХ-1	413,97
5	(3R)-[3-(3-Фенилсульфонилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C21H21N3O5S 427,48	1,13 ЖХ-1	[M+Na] ⁺ 449,90
6	(3R)-(3-трет-Бутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C19H24N2O4 344,10	1,05 ЖК-1	[M+Na] ⁺ 367,07
7	(3R)-(3-Пропоксикарбонил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C18H22N2O4 330,383	1,35 ЖК-1	331,03
8	(3R)-(3-Изобутоксикарбонил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C19H24N2O4 344,41	1,69 ЖК-1	345,03
9	(3R)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H22N2O4 378,427	1,82 ЖК-1	[M+Na] ⁺ 400,96
10	(3R)-[3-(2-Бензилоксиэтоксикарбониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H26N2O5 422,479	1,77 ЖХ-1	[M+Na] ⁺ 444,94
11	(3R)-(3-Бензоиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C21H20N2O3 348,401	1,00 ЖХ-2	349,00

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	12 (3R)-[3-(2-Феноксиацетил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H22N2O4 378,427	1,43 ЖХ-1	379,04
10	13 (3R)-[3-(3-Фенилацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H22N2O3 362,428	1,21 ЖХ-1	363,02
15	14 (3R)-[3-(2-Тиофен-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C20H20N2O3S 368,456	1,11 ЖХ-1	368,96
20	15 (3R)-[3-(3-Фенилпропионил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H24N2O3 376,455	1,36 ЖХ-1	377,04
25	16 (3R)-[3-(2-Бензилоксиацетил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H24N2O4 392,454	1,44 ЖХ-1	392,98
30	17 (3R)-[3-(3-Метилбутирил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C19H24N2O3 328,411	0,97 ЖХ-1	329,08
35	18 (3R)-[3-(3-Циклопентил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H28N2O3 368,475	1,77 ЖХ-1	369,07
40	19 (3R)-[3-(3-Деканоиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H34N2O3 398,545	2,77 ЖХ-1	399,10
45	20 (3S)-[3-(3-Бутилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C19H25N3O3 343,426	0,98 ЖХ-2	344,18
50	21 (3S)-[3-(3-Бензилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H23N3O3 377,443	0,99 ЖХ-2	378,18
	22 (3S)-[3-(3-Фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H25N3O3 391,47	1,01 ЖХ-2	392,17

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	23 (3 <i>S</i>)-[3-(3-Фенилсульфонил-уреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C21H21N3O5S 427,48	0,99 ЖХ-2	428,05
10	24 (3 <i>S</i>)-[3-(3-Фенилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C21H21N3O3 363,416	1,00 ЖХ-2	364,13
15	25 (3 <i>S</i>)-(3-Пропоксикарбонил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C18H22N2O4 330,383	1,01 ЖХ-2	331,17
20	26 (3 <i>S</i>)-(3-Изобутоксикарбонил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C19H24N2O4 344,41	1,04 ЖХ-2	345,15
25	27 (3 <i>S</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H22N2O4 378,427	1,06 ЖХ-2	379,15
30	28 (3 <i>S</i>)-[3-(2-Бензилоксиэтоксикарбониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H26N2O5 422,479	1,06 ЖХ-2	423,20
35	29 (3 <i>S</i>)-[3-(2-Феноксиацетил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H22N2O4 378,427	1,02 ЖХ-2	379,08
40	30 (3 <i>S</i>)-(3-Фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H22N2O3 362,428	1,00 ЖХ-2	363,16
45	31 (3 <i>S</i>)-[3-(2-Тиофен-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C20H20N2O3 368,456	0,99 ЖХ-2	369,11
50	32 (3 <i>S</i>)-[3-(3-Фенилпропионил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H24N2O3 376,455	1,02 ЖХ-2	377,08
	33 (3 <i>S</i>)-[3-(2-Бензилоксиацетил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H24N2O4 392,454	1,03 ЖХ-2	393,14

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	34 (3 <i>S</i>)-[3-(3-Метилбутирил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C19H24N2O3 328,411	0,97 ЖХ-2	329,16
10	35 (3 <i>S</i>)-[3-(3-Циклопентилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H28N2O3 368,475	1,01 ЖХ-2	369,18
15	36 (3 <i>S</i>)-(3-Деканоиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H34N2O3 398,545	1,16 ЖХ-2	398,82
20	37 (3 <i>S</i>)-(3-Бутириламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C18H22N2O3 314,384	0,94 ЖХ-2	315,18
	38 (3 <i>S</i>)-(3-Гептаноиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C21H28N2O3 356,464	1,06 ЖХ-2	357,20
25	39 (3 <i>R</i>)-[6-Фтор-3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H21N2O4F 396,417	1,04 ЖХ-2	397,16
30	40 (3 <i>R</i>)-(6-Фтор-3-фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H21N2O3F 380,418	1,01 ЖХ-2	381,16
35	41 (3 <i>R</i>)-[6-Фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O3F 394,445	1,03 ЖХ-2	395,22
40	42 (3 <i>R</i>)-{3-[2-(4-Хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H20N2O3ClF 414,863	1,05 ЖХ-2	415,16
45	43 (3 <i>R</i>)-{6-Фтор-3-[2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	1,01 ЖХ-2	411,22
50	44 (3 <i>R</i>)-[6-Фтор-3-(2- <i>n</i> -толил-ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O3F 394,445	1,04 ЖХ-2	395,22

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	45	(3R)-{3-[2-(3,4-Дихлорфенил)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H19N2O3Cl2 F449,308	1,09 ЖХ-2 447,16
10	46	(3R)-{3-[2-(3-Хлорфенил)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H20N2O3ClF 414,863	1,06 ЖХ-2 415,16
15	47	(3R)-{6-Фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H20N2O3F4 448,415	1,08 ЖХ-2 449,17
20	48	(3R)-{3-[2-(4-Хлорфенокси)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H20N2O4ClF 430,862	1,08 ЖХ-2 431,16
25	49	(3R)-[6-Фтор-3-(2- <i>n</i> -толил-оксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	1,08 ЖХ-2 411,22
30	50	(3R)-{3-[2-(2-Хлорфенокси)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H20N2O4ClF 430,862	1,07 ЖХ-2 431,16
35	51	(3R)-{3-[2-(3-Хлорфенокси)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H20N2O4ClF 430,862	1,08 ЖХ-2 431,16
40	52	(3R)-{6-Фтор-3-[3-(4-метокси-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	1,03 ЖХ-2 425,28
45	53	(3R)-[6-Фтор-3-(3- <i>n</i> -толил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	1,06 ЖХ-2 409,21
50	54	(3R)-{3-[3-(4-Хлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	1,07 ЖХ-2 429,15

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5				
10	55 (3R)-{3-[3-(2-Хлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	1,07 ЖХ-2	429,15
15	56 (3R)-{3-[3-(3-Хлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	1,07 ЖХ-2	429,15
20	57 (3S)-{3-[2-(4-Хлорфенил)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H20N2O3ClF 414,863	1,05 ЖХ-2	415,23
25	58 (3S)-{6-Фтор-3-[2-(4-метокси-фенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	1,01 ЖХ-2	411,22
30	59 (3S)-[6-Фтор-3-(2- <i>n</i> -толил-ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O3F 394,445	1,01 ЖХ-2	395,15
35	60 (3S)-[6-Фтор-3-(2-фенокси-ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H21N2O4F 396,417	1,04 ЖХ-2	397,23
40	61 (3S)-[6-Фтор-3-(3-фенил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O3F 394,445	1,03 ЖХ-2	395,22
45	62 (3S)-{3-[2-(4-Хлорфенокси)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H20N2O4ClF 430,862	1,08 ЖХ-2	431,16
50	63 (3S)-[6-Фтор-3-(2- <i>n</i> -толил-оксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	1,07 ЖХ-2	411,22
	64 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-метокси-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	1,03 ЖХ-2	425,21

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺	
5					
	65	(3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3- <i>n</i> -толил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	1,06 ЖХ-2	409,21
10					
	66	(3 <i>S</i>)-{3-[3-(4-Хлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	1,07 ЖХ-2	429,15
15					
	67	(3 <i>S</i>)-{3-[3-(2-Хлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	1,07 ЖХ-2	429,15
20					
	68	(3 <i>S</i>)-{3-[3-(3-Хлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	1,07 ЖХ-2	429,15
25					
	69	(3 <i>S</i>)-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H21N2O3F3 430,425	1,05 ЖХ-2	431,26
30					
	70	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(3-метокси-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	1,03 ЖХ-2	425,21
35					
	71	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(2-метокси-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	1,04 ЖХ-2	425,21
40					
	72	(3 <i>S</i>)-[3-(2,3-Дифенил-пропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C29H27N2O3F 470,542	1,12 ЖХ-2	471,27
45					
	73	(3 <i>S</i>)-[3-(3,3-Дифенил-пропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C29H27N2O3F 470,542	1,1 ЖХ-2	471,20
50					

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5				
10	74 (3 <i>S</i>)-{3-[4-(4-Бромфенил)-4-оксобутириламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H22N2O4BrF 501,351	1,07 ЖХ-2	503,06
15	75 (3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(4-оксо-4-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H23N2O4F 422,455	1,02 ЖХ-2	423,20
20	76 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[4-(4-метансульфонилфенил)-4-оксобутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H25N2O6FS 500,545	0,97 ЖХ-2	501,19
25	77 (3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H25N2O3F 420,483	1,07 ЖХ-2	421,19
30	78 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O5F 440,47	0,98 ЖХ-2	441,00
35	79 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-гидроксифенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	0,97 ЖХ-2	411,02
40	80 (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(3-гидрокси-фенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	0,99 ЖХ-2	411,02
45	81 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(2-гидрокси-фенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	1,02 ЖХ-2	411,02
50	82 (3 <i>S</i>)-{3-[(2,3-Дигидро-1 <i>H</i> -индол-2-карбонил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N3O3F 407,444	1,04 ЖХ-2	408,04

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	83	(3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3-1 <i>H</i> -индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H24N3O3F 433,482	1,04 ЖХ-2 434,07
10	84	(3 <i>S</i>)-[3-(3-1 <i>H</i> -Бензоимидазол-2-илпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H23N4O3F 434,47	0,79 ЖХ-2 435,04
15	85	(3 <i>S</i>)-[3-(3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H23N2O5F 438,454	1,04 ЖХ-2 438,99
20	86	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(1 <i>H</i> -индол-2-карбонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H20N3O3F 405,428	1,07 ЖХ-2 406,03
25	87	(3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3-пиридин-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H22N3O3F 395,433	0,7 ЖХ-3 396,11
30	88	(3 <i>S</i>)-{3-[2-(4- <i>трет</i> -Бутил-фенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H29N2O3F 436,525	1,02 ЖХ-3 437,17
35	89	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[2-(4-трифтор-метилфенил)ацетил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H20N2O3F4 448,415	0,98 ЖХ-3 449,14
40	90	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[2-(3-трифтор-метилфенил)ацетил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H20N2O3F4 448,415	0,98 ЖХ-3 449,09
45	91	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[2-(4-трифтор-метилфенокси)ацетил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H20N2O4F4 464,414	1,00 ЖХ-3 465,15
50				

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	92 (3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3-нафталин-2-илакрилоиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C27H23N2O3F 442,489	1,01 ЖХ-3	443,07
10	93 (3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3-нафталин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C27H25N2O3F 444,505	0,99 ЖХ-3	445,15
15	94 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[метил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,98 ЖХ-3	409,16
20	95 (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(4-Хлорфенил)-ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	0,99 ЖХ-3	429,10
25	96 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[этил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O3F 422,498	0,99 ЖХ-3	423,10
30	97 (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(4-Хлорфенил)-ацетил]этиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H24N2O3ClF 442,917	1,01 ЖХ-3	443,06
35	98 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[пропил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H29N2O3F 436,525	1,02 ЖХ-3	437,20
40	99 (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(4-Хлорфенил)-ацетил]пропиониламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C25H26N2O3ClF 456,943	1,03 ЖХ-3	457,21
45	100 (3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H21N2O4F 396,410	0,98 ЖХ-3	397,11

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
101	(3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H20N2O4ClF 430,862	1,01 ЖХ-3	431,05
102	(3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-8-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H20N2O4ClF 430,862	1,01 ЖХ-3	431,04

Представленные в приведенной ниже Таблице 1а дополнительные соединения формулы I получают в соответствии с упомянутым выше общим способом, с использованием соответствующего соединения структуры I в качестве исходного материала.

Таблица 1а

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
103	(3 <i>RS</i>)-[3-(3-Бензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H22N3O3F 395,433	0,92 ЖХ-3	396,17
104	(3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H24N3O3F 409,46	0,92 ЖХ-3	410,52
105	(3 <i>RS</i>)-[3-(3-Бензилуреидо)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C22H21N3O3ClF4 29,878	0,95 ЖХ-3	430,07
106	(3 <i>RS</i>)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N3O3ClF 443,905	0,97 ЖХ-3	444,07
107	(3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C23H21N2O4F3 446,424	1,02 ЖХ-3	447,25
108	(3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-8-бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H20N2O4BrF4 75,313	1,02 ЖХ-3	474,98

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	109 (3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-6-фтор-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H23N2O4F 422,455	1,01 ЖХ-3	423,15
10	110 (3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-6-фтор-8-метан-сульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C23H23N2O6FS 474,508	0,95 ЖХ-3	475,15
15	111 (3 <i>S</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-6-фтор-8-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	0,99 ЖХ-3	411,14
20	112 (3 <i>S</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-7-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H20N2O4ClF4 30,862	1,01 ЖХ-3	431,16
25	113 (3 <i>S</i>)-(8-Аллил-3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C25H25N2O4F 436,482	1,02 ЖХ-3	437,1
30	114 (3 <i>R</i>)-(3-Бензилоксикарбонил-амино-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C22H21N2O4Cl 412,872	1 ЖХ-3	413,03
35	115 (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,4-Диметокси-фенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O5F 454,496	0,95 ЖХ-3	455,11
40	116 (3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3-нафталин-1-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C27H25N2O3F 444,505	0,99 ЖХ-3	445,14
45	117 (3 <i>RS</i>)-{6-Фтор-3-[2-(2-метокси-фенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O5F 426,443	0,94 ЖХ-3	427,16
50	118 (3 <i>RS</i>)-{6-Фтор-3-[3-(2-метил-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,97 ЖХ-3	409,08

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	119 (3 <i>RS</i>)-{6-Фтор-3-[3-(3-метил-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,97 ЖХ-3	409,11
10	120 (3 <i>RS</i>)-{6-Фтор-3-[3-(3-метокси-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	0,94 ЖХ-3	425,1
15	121 (3 <i>RS</i>)-{6-Фтор-3-[2-(3-метокси-фенокси)]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O5F 426,443	0,95 ЖХ-3	427,12
20	122 (3 <i>RS</i>)-{6-Фтор-3-[2-(2-метил-фенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	0,98 ЖХ-3	411
25	123 (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,5-Диметокси-фенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O5F 454,496	0,94 ЖХ-3	455,19
30	124 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-трифтор-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H22N2O3F4 462,442	0,99 ЖХ-3	463,15
35	125 (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,6-Дихлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H21N2O3Cl2F 463,335	0,99 ЖХ-3	463,07
40	126 (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,5-Бистрифтор-метилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H21N2O3F7 530,439	1,04 ЖХ-3	530,97
45	127 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-метил-сульфанилфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O3FS 440,538	0,97 ЖХ-3	441,1
50	128 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-Йод-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3FI 520,337	0,99 ЖХ-3	521,03
	129 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-изо-пропилфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H29N2O3F 436,525	1,01 ЖХ-3	437,17

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	130 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-трифтор-фенилметил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H22N2O3F4 462,442	0,99 ЖХ-3	463,13
10	131 (3S)-{3-[3-(2,4-Дихлорфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H21N2O3Cl2F 463,335	1,01 ЖХ-3	463,08
15	132 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-фтор-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3F2 412,435	0,95 ЖХ-3	413,08
20	133 (3S)-{3-[3-(3,5-Бистрифтор-метилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H21N2O3F7 530,439	1,03 ЖХ-3	530,99
25	134 (3S)-{3-[3-(4-Этилфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O3F 422,498	0,99 ЖХ-3	423,12
30	135 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-йод-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3FI 520,337	0,97 ЖХ-3	521,41
35	136 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-метан-сульфонилфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O5FS 472,536	0,87 ЖХ-3	473,12
40	137 (3S)-{3-[3-(2,3-Диметокси-фенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O5F 454,496	0,94 ЖХ-3	455,16
45	138 (3S)-{3-[3-(2-Бромфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3BrF 473,341	0,98 ЖХ-3	474,97
50	139 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-трифтор-метоксифенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H22N2O4F4 478,441	1 ЖХ-3	479,11
	140 (3S)-{3-[3-(2,4-Диметиламино)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O3F 422,498	0,99 ЖХ-3	423,14

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	141	(3 <i>S</i>)-{3-[3-(3-Бромфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3BrF 473,341	0,98 ЖХ-3 474,93
10	142	(3 <i>S</i>)-{3-[3-(3- <i>трет</i> -Бутоксикарбониламинофенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C28H32N3O5F 509,576	0,98 ЖХ-3 510,17
15	143	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(<i>S</i>)-3-(4-фторфенил)-2-фенилпропионил]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C29H26N2O3F2 488,532	1,02 ЖХ-3 489,15
20	144	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(<i>S</i>)-3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C30H29N2O4F 500,568	1,01 ЖХ-3 501,16
25	145	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(2-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3F2 412,435	0,95 ЖХ-3 413,09
30	146	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(2 <i>RS</i>)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H25N2O3F 420,483	0,98 ЖХ-3 421,11
35	147	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(2 <i>RS</i>)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H27N2O4F 450,508	0,98 ЖХ-3 451,08
40	148	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(2 <i>RS</i>)-2-[(4-фторфенилкарбамоил)метил]-3-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C31H29N3O4F2 545,584	0,98 ЖХ-3 546,06
45	149	(3 <i>S</i>)-{3-[(2 <i>RS</i>)-2-Бензил-3,3-диметилбутириламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C27H31N2O3F 450,552	1,02 ЖХ-3 451,12

50

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	150	(3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[(2 <i>RS</i>)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H23N2O4F 422,455	0,95 ЖХ-3 423,11
10	151	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(3-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O3F2 412,435	0,94 ЖХ-3 413,08
15	152	(3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[(2 <i>RS</i>)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H23N2O3F 406,456	0,96 ЖХ-3 407,1
20	153	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(2 <i>R</i>)-2-метил-3-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,95 ЖХ-3 409,11
25	154	(3 <i>S</i>)-[3-(2,2-Диметил-3-фенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H27N2O3F 422,498	0,99 ЖХ-3 423,19
30	155	(3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(3-метил-3-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H27N2O3F 422,498	1 ЖХ-3 423,2
35	156	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(3 <i>S</i>)-3-фенилбутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,95 ЖХ-3 409,2
40	157	(3 <i>S</i>)-[3-(2-Бензилоксиацетил-амино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	0,94 ЖХ-3 411,06
45	158	(3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(4-фенил-бутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,96 ЖХ-3 409,16
50	159	(3 <i>S</i>)-{3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Дигидрокси-3-(2-метокси-фенилкарбамоил)пропионил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H26N3O7F 499,493	0,86 ЖХ-3 500,19

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	160 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H24N2O3ClF 442,917	1 ЖХ-3	443,11
10	161 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O5ClF 460,888	0,98 ЖХ-3	461,18
15	162 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-гидроксифенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O4ClF 444,889	0,88 ЖХ-3	445,32
20	163 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H24N2O4ClF 458,916	0,98 ЖХ-3	459,04
25	164 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H24N2O3ClF 442,917	1,01 ЖХ-3	443,01
30	165 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-гидроксифенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O4ClF 444,889	0,92 ЖХ-3	486,38
35	166 (3 <i>RS</i>)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	0,98 ЖХ-3	429,13
40	167 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метоксифенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H24N2O4ClF 458,916	0,99 ЖХ-3	459,03
45	168 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-3-[3-(3-хлор-фенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H21N2O3Cl2F 463,335	1,01 ЖХ-3	463,11
50	169 (3 <i>RS</i>)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-1 <i>H</i> -индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H23N3O3ClF 467,927	0,97 ЖХ-3	468,11
	170 (3 <i>RS</i>)-{8-Хлор-3-[2-(2-хлор-фенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H19N2O4Cl2F 465,307	1,01 ЖХ-3	465,09

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	171 (3RS)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метилфенил)оксиацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O4ClF 444,889	1,02 ЖХ-3	445,11
10	172 (3RS)-[3-(3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропиониламино)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H22N2O5ClF 472,899	0,93 ЖХ-3	473,17
15	173 (3RS)-{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(3-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O5ClF 460,888	0,99 ЖХ-3	461,09
20	174 (3RS)-{8-Хлор-3-[2-(3-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C22H19N2O4Cl2F 465,307	1,02 ЖХ-3	465
25	175 (3RS)-{8-Хлор-3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H21N2O3Cl2F 463,335	1,01 ЖХ-3	463,07
30	176 (3RS)-[8-Хлор-6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H24N2O3ClF 454,928	1,01 ЖХ-3	455,16
35	177 (3S)-[6-Фтор-3-(1-метил-3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H26N3O3F 423,486	0,98 ЖХ-3	429,13
40	178 (3S)-{3-[3-(2-Хлорбензил)-1-метилуреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H23N3O3ClF 443,905	0,97 ЖХ-3	444,16
45	179 (3S)-[3-(3-Бензил-1-метилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H24N3O3F 409,46	0,94 ЖХ-3	410,12
50	180 (3S)-[3-(Бензилоксикарбонил-метиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O4F 410,444	1,01 ЖХ-3	411,07
	181 {(3S)-3-[(2-Хлорбензилокси-карбонил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C23H22N2O4ClF 444,889	1,03 ЖХ-3	445,15

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5				
	182 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[2-(4-метоксифенил)ацетил]метил-амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	0,95 ЖХ-3	425,19
10	183 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{метил[2-(4-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,98 ЖХ-3	409,18
15	184 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[2-(2-метоксифенил)ацетил]метил-амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	0,96 ЖХ-3	425,18
20	185 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(2-индан-2-илацетил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H27N2O3F 434,509	1,01 ЖХ-3	435,16
25	186 (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(3-Хлорфенил)-ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C23H22N2O3ClF 428,89	0,99 ЖХ-3	429,13
30	187 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{метил[2-(3-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,98 ЖХ-3	409,1
35	188 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[2-(3-метоксифенил)ацетил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	0,95 ЖХ-3	425,08
40	189 (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(2-Хлорфенокси)-ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C23H22N2O4ClF 444,889	0,97 ЖХ-3	445,38
45	190 (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(4-Хлорфенокси)-ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C23H22N2O4ClF 444,889	0,98 ЖХ-3	445,39
50	191 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[3-(3-метоксифенил)пропионил]метил-амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C25H27N2O4F 438,497	0,96 ЖХ-3	439,47
	192 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{метил[2-(2-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,96 ЖХ-3	409,48

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺	
5	193	(3 <i>S</i>)-{3-[(3,3-Дифенил-пропионил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C30H29N2O3F 484,569	1,02 ЖХ-3	485,52
10	194	(3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]-метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C25H27N2O4F 438,497	0,97 ЖХ-3	439,45
15	195	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(3-1 <i>H</i> -индол-3-илпропионил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H26N3O3F 447,508	0,94 ЖХ-3	448,44
20	196	(3 <i>S</i>)-{3-[(2-Бензилоксиацетил)-метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	0,94 ЖХ-3	425,44
25	197	(3 <i>S</i>)-{3-[(2,3-Дифенил-пропионил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C30H29N2O3F 484,569	1,04 ЖХ-3	485,53
30	198	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метокси-фенил)пропионил]-(3-фенил-пропил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C33H35N2O4F 542,649	1,07 ЖХ-3	543,18
35	199	(3 <i>S</i>)-{3-[Ацетил(3-фенил-пропил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O3F 422,498	1,01 ЖХ-3	423,14
40	200	(3 <i>S</i>)-{3-[3-Бензил(1-цикло-пропилметил)уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H28N3O3F 449,524	0,99 ЖХ-3	450,2
45	201	(3 <i>S</i>)-[3-(Бензилоксикарбонил-циклопропилметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	C26H27N2O4F 450,508	1,05 ЖХ-3	451,15
	202	(3 <i>S</i>)-{3-[Циклопропилметил(3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C27H29N2O3F 448,536	1,02 ЖХ-3	449,25

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	203 (3 <i>S</i>)-{3-[Циклопропилметил((<i>S</i>)-2-метил-3-фенилпропионил)-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C28H31N2O3F 462,563	1,03 ЖХ-3	463,27
10	204 (3 <i>S</i>)-(3-{Циклопропилметил[3-(2-метоксифенил)пропионил]-амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C28H31N2O4F 478,562	1,02 ЖХ-3	479,28
15	205 (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(3-Хлорфенокси)-ацетил]циклопропилметил-амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H26N2O4ClF 484,953	1,03 ЖХ-3	485,2
20	206 (3 <i>S</i>)-{3-[Циклопропилметил-(3,3-дифенилпропиноил)-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C33H33N2O3F 524,634	1,07 ЖХ-3	525,26
25	207 (3 <i>S</i>)-{3-[Циклопропилметил-(2-нафталин-1-илацетил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	C30H29N2O3F 484,569	1,04 ЖХ-3	485,26
30	208 (3 <i>S</i>)-(3-{Бензилоксикарбонил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]-амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C31H28N2O5F4 584,564	1,15 ЖХ-3	585,14
35	209 (3 <i>S</i>)-(3-{Ацетил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C25H24N2O4F4 492,468	1,07 ЖХ-3	493,17
40	210 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{пропионил[2-(4-трифторметилфенокси)-этил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C26H26N2O4F4 506,494	1,08 ЖХ-3	507,18
45	211 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{(3-фенилпропионил)-[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	C32H30N2O4F4 582,592	1,13 ЖХ-3	583,14

50

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	212	(3S)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метокси-фенил)пропионил]-[2-(4-трифторметилфенокси)этил]-амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C33H32N2O5F4 612,618	1,13 ЖХ-3 613,26
10	213	(3S)-{6-Фтор-3-[(2-фенокси-этил)-(3-фенилпропионил)-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C31H31N2O4F 514,595	1,06 ЖХ-3 515,17
15	214	(3S)-{6-Фтор-3-[(S)-2-метил-3-фенилпропионил)-(2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C32H33N2O4F 528,622	1,07 ЖХ-3 529,26
20	215	(3S)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)пропионил]-(2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C32H33N2O5F 544,621	1,06 ЖХ-3 545,25
25	216	(3S)-{3-[Ацетил(2-феноксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C24H25N2O4F 424,471	0,98 ЖХ-3 425,19
30	217	(3S)-{3-[3-Бензил-1-(2-метоксиэтил)уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H28N3O4F 453,512	0,97 ЖХ-3 454,26
35	218	(3S)-{3-[Бензилоксикарбонил-(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H27N2O5F 454,496	0,97 ЖХ-3 454,26
40	219	(3S)-{6-Фтор-3-[(2-метокси-этил)-(3-фенилпропионил)-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C26H29N2O4F 452,524	0,98 ЖХ-3 453,25
45	220	(3S)-{6-Фтор-3-[(2-метокси-этил)-((S)-2-метил-3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C27H31N2O4F 466,551	1 ЖХ-3 467,18

50

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	221	(3S)-(6-Фтор-3-{(2-метокси-этил)-[3-(2-метоксифенил)-пропионил]-амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C27H31N2O5F 482,55	0,98 ЖХ-3 483,19
10	222	(3S)-{3-[[2-(3-Хлорфеноксид)-ацетил](2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C25H26N2O5ClF 488,941	1 ЖХ-3 489,17
15	223	(3S)-{3-[(3,3-Дифенил-пропионил)-(2-метоксиэтил)-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C32H33N2O4F 528,622	1,04 ЖХ-3 529,28
20	224	(3S)-{6-Фтор-3-[(2-метокси-этил)(2-нафталин-1-илацетил)-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C29H29N2O4F 488,557	1,01 ЖХ-3 489,24
25	225	(3S)-(6-Фтор-3-{[(2S)-2-метил-3-фенилпропионил]фенетил-амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C32H33N2O3F 512,623	1,07 ЖХ-3 513,27
30	226	(3S)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]фенетил-амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C32H33N2O4F 528,622	1,06 ЖХ-3 529,27
35	227	(3S)-[3-(Ацетилфенетиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H25N2O3F 408,472	0,98 ЖХ-3 409,16
40	228	(3S)-{6-Фтор-3-[(2-нафталин-1-илацетил)фенетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C34H31N2O3F 534,629	1,08 ЖХ-3 535,27
45	229	(3S)-{6-Фтор-3-[фенетил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C31H31N2O3F 498,596	1,06 ЖХ-3 499,2
50	230	(3S)-[3-(3-Бензил-1-нафталин-1-илметилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C33H30N3O3F 535,617	1,05 ЖХ-3 536,25

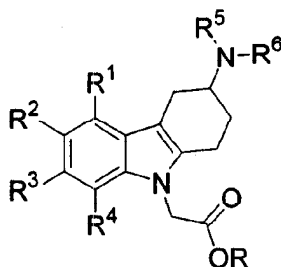
Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺	
5	231	(3 <i>S</i>)-[3-(Бензилоксикарбонил- нафталин-1-илметиламино)-6- фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> - карбазол-9-ил]уксусная кислота	C33H29N2O4F 536,601	1,09 ЖХ-3	537,24
10	232	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[нафталин-1- илметил-(3-фенилпропионил)- амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> - карбазол-9-ил}уксусная кислота	C34H31N2O3F 534,629	1,07 ЖХ-3	535,25
15	233	(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(<i>S</i>)-2-метил-3- фенилпропионил]нафталин-1- илметиламино]-1,2,3,4- тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил}уксусная кислота	C35H33N2O3F 548,656	1,09 ЖХ-3	549,26
20	234	(3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метокси- фенил)пропионил]нафталин-1- илметиламино}-1,2,3,4- тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)уксусная кислота	C35H33N2O4F 564,655	1,07 ЖХ-3	565,26
25	235	(3 <i>S</i>)-{3-[(3,3-Дифенилпропио- нил]нафталин-1-илметил- амино]-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил}уксусная кислота	C40H35N2O3F 610,727	1,11 ЖХ-3	611,21
30	236	(3 <i>S</i>)-[3-(Ацетилнафталин-1- илметиламино)-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил]уксусная кислота	C27H25N2O3F 444,505	1 ЖХ-3	445,24
35	237	(3 <i>S</i>)-[6-Фтор-3-(нафталин-1- илметилпропиониламино)- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол- 9-ил]уксусная кислота	C28H27N2O3F 458,531	1,01 ЖХ-3	459,15
40	238	(3 <i>S</i>)-{3-[(<i>RS</i>)-2-Бензил-3-(2- метилфенил)карбамоил- пропиониламино]-6-фтор- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол- 9-ил}уксусная кислота	C32H32N3O4F 541,621	0,97 ЖХ-3	542,22
45	239	(3 <i>S</i>)-{3-[(<i>RS</i>)-2-Бензил-3-(3- метоккифенилкарбамоил)- пропиониламино]-6-фтор- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол- 9-ил}уксусная кислота	C32H32N3O5F 557,620	0,97 ЖХ-3	558,24

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	240 (3S)-{3-[(RS)-2-Бензил-3-(4-хлорфенилкарбамоил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C31H29N3O4ClF 562,039	1,01 ЖХ-3	562,09
10	241 (3S)-{3-[(RS)-2-Бензил-3-(4-фторбензилкарбамоил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C32H31N3O4F2 559,611	0,96 ЖХ-3	560,21
15	242 [(3S)-3-((RS)-2-Бензил-3-пропилкарбамоилпропионил-амино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C28H32N3O4F 493,577	0,91 ЖХ-3	494,25
20	243 (3S)-[6-Фтор-3-(3-тиофен-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C21H21FN2O3S 400,47	0,93 ЖХ-3	400,61
25	244 (3S)-{3-[3-(3-Хлоризоксазол-5-ил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C20H19ClFN3O4 419,83	0,91 ЖХ-3	420,09
30	245 (3S)-[6-Фтор-3-(3-пиримидин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C21H21FN4O3 396,41	0,8 ЖХ-3	397,11
35	246 (3S)-{6-Фтор-3-[3-фенил-4-([1,3,4]тиадиазол-2-илкарбамоил)бутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	C27H26FN5O4S 535,59	0,87 ЖХ-3	536,14
40	247 (3S)-[3-(1,3-Дибензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	C29H28FN3O3 485,55	1,02 ЖХ-3	486,22
45	248 (3S)-(3-{Ацетил[2-(2-фторфенил)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H24F2N2O3 426,46	0,99 ЖХ-3	427,07
50	249 (3S)-(3-{Acetyl-[2-(3-фторфенил)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	C24H24F2N2O3 426,46	0,99 ЖХ-3	427,07

Пример	Соединение формулы I	Формула ММ	t _R [мин] Метод ЖХ- МС	Данные МС m/z [M+H] ⁺
250	(3 <i>S</i>)-[3-(3-Бензил-1-цикло- гексилметилуреидо)-6-фтор- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол- 9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₃₄ N ₃ O ₃ F 491,605	1,06 ЖХ-3	492,26
251	(3 <i>S</i>)-(3-{Циклогексилметил[3- (2-метоксифенил)пропионил]- амино}-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₇ N ₂ O ₄ F 520,643	1,10 ЖХ-3	521.25

Синтез предшественников и промежуточных соединений:

Общие методы синтеза промежуточных соединений структуры 1:



Структура 1, где R представляет собой C₁₋₄алкил

1) *N*-Карбомоилирование промежуточного соединения структуры 2а или 2б:

Соответствующий изоцианат (0,132 ммоль) и каталитическое количество ДМАП добавляют к охлажденному до 0°C раствору гидрохлорида соответствующего промежуточного соединения структуры 2а или 2б (0,11 ммоль) и Et₃N (0,034 мл, 0,242 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Затем добавляют смесь (1 : 4, 1 мл) насыщ. раствора NaHCO₃ и H₂O. После разделения фаз вод. слой экстрагируют три раза ДХМ. Объединенные орг. слои промывают 10% лимонной кислотой. После этого выпаривают растворитель и при помощи препаративной ВЭЖХ получают чистое производное этил [3-уреидо-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]ацетата структуры 1 с выходом 8-98%.

Представленные в приведенной ниже Таблице 2 производные этил [3-уреидо-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил]ацетата структуры 1 получают в

соответствии с вышеупомянутым методом, с использованием соответствующего соединения структуры **2а** или **2б** в качестве исходного материала.

Таблица 2

5	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-уреидо-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ- МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
10	Этил (3R)-[3-(3-бутил-уреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C21H29N3O3 371,47	1,1 ЖХ-2	372,05
	Этил (3R)-[3-(3-бензил-уреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H27N3O3 405,496	1,99 ЖХ-1	406,06
15	Этил (3R)-[3-(3-фенетил-уреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H29N3O3 419,523	2,15 ЖХ-1	420,04
	Этил (3R)-[3-(3-нафталин-1-илуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H27N3O3 441,52	1,19 ЖХ-2	441,95
20	Этил (3R)-[3-(3-фенил-сульфонилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C23H25N3O5S 455,534	1,96 ЖХ-1	454,1
	Этил (3S)-[3-(3-бутилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C21H29N3O3 371,479	1,08 ЖХ-2	372,16
25	Этил (3S)-[3-(3-бензил-уреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H27N3O3 405,496	1,1 ЖХ-2	406,16
	Этил (3S)-[3-(3-фенетил-уреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H29N3O3 419,523	1,12 ЖХ-2	420,15
	Этил (3S)-[3-(3-фенил-сульфонилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C23H25N3O5S 455,534	1,09 ЖХ-2	454,16
30	Этил (3S)-[3-(3-фенил-уреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C23H25N3O3 391,47	1,11 ЖХ-2	392,17

Представленные в приведенной ниже Таблице 2а дополнительные производные этил [3-уреидо-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата структуры 1 получают в соответствии с выше упомянутым методом, с использованием соответствующего соединения структуры **2а** или **2б** в качестве исходного материала.

Таблица 2а

45	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-уреидо-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
	Этил (3RS)-[3-(3-бензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H28FN3O3 437,51

**Промежуточные соединения структуры 1:
Производные этил [3-уреидо-1,2,3,4-тетрагидро-
9H-карбазол-9-ил]ацетата**

**Формула
MM**

5	Этил (3 <i>S</i>)-[6-фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H28N3O3F 437,51
	Этил (3 <i>RS</i>)-[3-(3-бензилуреидо)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H25ClFN3O3 457,93
	Этил (3 <i>RS</i>)-[8-хлор-6-фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27ClFN3O3 471,95
10	Этил (3 <i>S</i>)-[6-фтор-3-(1-метил-3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H30FN3O3 451,53
	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2-хлорбензил)-1-метилуреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27ClFN3O3 471,95
15	Этил (3 <i>S</i>)-[3-(3-бензил-1-метилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H28FN3O3 437,51
	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-бензил-(1-циклопропилметил)-уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C28H32FN3O3 477,57
20	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-бензил-1-(2-метоксиэтил)уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H32FN3O4 481,56
	Этил (3 <i>S</i>)-[3-(3-бензил-1-циклогексилметил-уреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C31H37N3O3F 519,655
25	Этил (3 <i>S</i>)-[3-(1,3-Дибензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C29H28FN3O3 513,60

2) Взаимодействие промежуточных соединений структуры 2а или 2б с

хлорформиами:

30 Соответствующий хлорформиат (чистый) и каталитическое количество ДМАП добавляют к охлажденному до 0°C раствору гидрохлорида соответствующего промежуточного соединения структуры 2а или 2б (0,132 ммоль) и Et₃N (0,034 мл, 0,242 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученную реакционную 35 смесь перемешивают при кт в течение ночи. Затем добавляют смесь (1 : 4, 1 мл) насыщ. раствора NaHCO₃ и H₂O. После разделения фаз вод. слой экстрагируют три раза ДХМ. Объединенные орг. слои промывают 10% лимонной кислотой. 40 После этого выпаривают растворитель и при помощи препаративной ВЭЖХ получают чистое производное (3-оксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1 с выходом 5-96%.

45 Представленные в приведенной ниже Таблице 3 производные этил (3-оксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1 получают в соответствии с вышеупомянутым методом, с использованием 50

соответствующего соединения структуры **2a** или **26** в качестве исходного материала.

Таблица 3

Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-окси- карбониламино-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9- ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z
Этил (3R)-(3-пропоксикарбонил- амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил)ацетат	C20H26N2O4 358,436	1,14 ЖХ-2	380,98 [M+Na] ⁺
Этил (3R)-(3-изобутоксикарбонил- амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил)ацетат	C21H28N2O4 372,463	1,20 ЖХ-2	395,04 [M+Na] ⁺
Этил (3R)-(3-бензилоксикарбонил- амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил)ацетат	C24H26N2O4 406,48	1,17 ЖХ-2	407,02 [M+H] ⁺
Этил (3R)-[3-(2-бензилокси- этоксикарбониламино)-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H30N2O5 450,533	1,17 ЖХ-2	473,01 [M+Na] ⁺
Этил (3S)-(3-пропорксикарбонил- амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил)ацетат	C20H26N2O4 358,436	1,12 ЖХ-2	381,09 [M+Na] ⁺
Этил (3S)-(3-изобутоксикарбонил- амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил)ацетат	C21H28N2O4 372,463	1,15 ЖХ-2	373,13 [M+H] ⁺
Этил (3S)-(3-бензилоксикарбонил- амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил)ацетат	C24H26N2O4 406,48	1,16 ЖХ-2	407,2 [M+H] ⁺
Этил (3S)-[3-(2-бензилокси- этоксикарбониламино)-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H30N2O5 450,533	1,17 ЖХ-2	473,14 [M+Na] ⁺

Представленные в приведенной ниже Таблице 3а дополнительные производные этил (3-оксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетата структуры **1** получают в соответствии с вышеупомянутым методом, с использованием соответствующего соединения структуры **2a** или **26** в качестве исходного материала.

Таблица 3а

5	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-оксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
	Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилоксикарбониламино-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C25H25N2O4F3 474,478
10	Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилоксикарбониламино-8-бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C24H24N2O4BrF 503,367
	Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H27N2O4F 450,508
	Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C25H27N2O6FS 502,561
15	Этил (3 <i>S</i>)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C25H27N2O4F 438,497
	Этил (3 <i>S</i>)-(3-бензилоксикарбониламино-7-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C24H24ClFN2O4 458,91
20	Этил (3 <i>S</i>)-(8-аллил-3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C27H29N2O4F 464,535
	Этил (3 <i>R</i>)-(3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C24H25N2O4Cl 440,926
25	Этил (3 <i>S</i>)-[3-(бензилоксикарбонилметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O4F 438,494
	Этил {(3 <i>S</i>)-3-[(2-хлорбензоилокси)-methyl-amino]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H26N2O4ClF 472,939
	Этил (3 <i>S</i>)-[3-(бензилоксиарбонил-циклопропилметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C28H31N2O4F 478,558
30	Этил (3 <i>S</i>)-(3-{бензилоксикарбонил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C33H32N2O5F4 612,614
35	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[бензилоксикарбонил(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H31N2O5F 482,546

3) *N*-Ацилирование промежуточного соединения структуры 2а или 2б:

40 Метод (А)

Соответствующий хлорангидрид (0,132 ммоль) и каталитическое количество ДМАП добавляют к перемешиваемому раствору гидрохлорида соответствующего промежуточного соединения структуры 2а или 2б (0,11 ммоль) и Et₃N (0,034 мл, 0,242 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C, и полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Затем добавляют смесь (1 : 4, 1 мл) насыщ. раствора NaHCO₃ и H₂O. После разделения фаз вод.

слой экстрагируют три раза ДХМ, а объединенные орг. слои промывают 10% лимонной кислотой для удаления ДМАП. После этого выпаривают растворитель и при помощи препаративной ВЭЖХ получают чистое производное (3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1 с выходом 10-95%.

Метод (Б)

Раствор гидрохлорида соответствующего промежуточного соединения структуры 2а или 2б (0,075 ммоль) и ДИЭА (0,15 ммоль) в смеси (4 : 1, 2 мл) сухого ДМФА и ТГФ по каплям добавляют к перемешиваемому раствору соответствующей карбоновой кислоты (0,113 ммоль), ГАТУ (0,15 ммоль) и ДИЭА (0,15 ммоль) в смеси (4 : 1, 2 мл) сухого ДМФА и ТГФ при 0°C. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, а затем добавляют насыщ. раствор NaHCO₃. После разделения фаз вод. слой экстрагируют три раза ДХМ. Объединенные орг. фазы выпаривают. Сырое производное этил-(3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1 получают с выходом >50% и либо используют непосредственно на следующей стадии, либо очищают посредством препаративной ВЭЖХ, получая чистое производное этил (3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1, с выходом 13-95%.

Представленные в приведенной ниже Таблице 4 производные этил (3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1 получают в соответствии с вышеупомянутым методом (А) или методом (Б), с использованием соответствующего соединения структуры 2а или 2б в качестве исходного материала.

Таблица 4

Промежуточные соединения структуры 1:Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3 <i>R</i>)-(3-бензоиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C23H24N2O3 376,455	1,11 ЖХ-2	399,00 [M+Na] ⁺
Этил (3 <i>R</i>)-[3-(2-фенокси-ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	C24H26N2O4 406,48	1,13 ЖХ-2	428,93 [M+Na] ⁺

	Промежуточные соединения структуры 1:Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	Этил (3R)-(3-фенилацетиламино- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил)ацетат	C24H26N2O3 390,481	1,11 ЖХ-2	412,97 [M+Na] ⁺
10	Этил (3R)-[3-(2-тиофен-2-ил- ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетат	C22H24N2O3S 396,51	1,09 ЖХ-2	396,98
	Этил (3R)-[3-(3-фенил- пропиониламино)-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H28N2O3 404,508	1,13 ЖХ-2	427,03 [M+Na] ⁺
15	Этил (3R)-[3-(2-бензилокси- ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H28N2O4 420,507	1,14 ЖХ-2	421,07
20	Этил (3R)-[3-(3-метилбутирил- амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил]ацетат	C21H28N2O3 356,464	1,09 ЖХ-2	357,1
	Этил (3R)-[3-(3-циклопентилпро- пиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H32N2O3 396,529	1,17 ЖХ-2	397,05
25	Этил (3R)-(3-деканоиламино- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил)ацетат	C26H38N2O3 426,599	1,28 ЖХ-2	449,01 [M+Na] ⁺
	Этил (3S)-[3-(2-феноксиацетил- амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил]ацетат	C24H26N2O4 406,48	1,03 ЖХ-2	407,23
30	Этил (3S)-(3-фенилацетиламино- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил)ацетат	C24H26N2O3 390,481	1,1 ЖХ-2	391,13
35	Этил (3S)-[3-(2-тиофен-2-ил- ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетат	C22H24N2O3S 396,51	1,1 ЖХ-2	397
	Этил (3S)-[3-(3-фенилпропионил- амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил]ацетат	C25H28N2O3 404,508	1,13 ЖХ-2	405,12
40	Этил (3S)-[3-(2-бензилокси- ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H28N2O4 420,507	1,14 ЖХ-2	421,09
	Этил (3S)-[3-(3-метилбутирил- амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил]ацетат	C21H28N2O3 356,464	1,1 ЖХ-2	357,13
45	Этил (3S)-[3-(3-циклопентил- пропиониламино)-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H32N2O3 396,529	1,18 ЖХ-2	397,16
50	Этил (3S)-(3-деканоиламино-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H38N2O3 426,599	1,15 ЖХ-2	427,32

	Промежуточные соединения структуры 1:Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	Этил (3 <i>S</i>)-(3-бутириламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C20H26N2O3 342,437	1,07 ЖХ-2	343,15
	Этил (3 <i>S</i>)-(3-гептаноиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C23H32N2O3 384,518	1,18 ЖХ-2	385,18
10	Этил (3 <i>R</i>)-[6-фтор-3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H25N2O4F 424,471	1,15 ЖХ-2	425,28
15	Этил (3 <i>R</i>)-(6-фтор-3-фенил-ацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C24H25N2O3F 408,472	1,12 ЖХ-2	409,28
	Этил (3 <i>R</i>)-[6-фтор-3-(3-фенил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O3F 422,498	1,15 ЖХ-2	423,27
20	Этил (3 <i>R</i>)-{3-[2-(4-хлорфенил)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H24N2O3ClF 442,917	1,18 ЖХ-2	443,21
25	Этил (3 <i>R</i>)-{6-фтор-3-[2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H27N2O4F 438,497	1,12 ЖХ-2	439,2
30	Этил (3 <i>R</i>)-[6-фтор-3-(2- <i>n</i> -толил-ацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O3F 422,498	1,14 ЖХ-2	423,34
	Этил (3 <i>R</i>)-{3-[2-(3,4-дихлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H23N2O3Cl2F 477,362	1,18 ЖХ-2	477,22
35	Этил (3 <i>R</i>)-{3-[2-(3-хлорфенил)-ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H24N2O3ClF 442,917	1,16 ЖХ-2	443,28
40	Этил (3 <i>R</i>)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)-ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H24N2O3F4 476,469	1,17 ЖХ-2	477,29
45	Этил (3 <i>R</i>)-{3-[2-(4-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H24N2O4ClF 458,916	1,18 ЖХ-2	459,28
50	Этил (3 <i>R</i>)-[6-фтор-3-(2- <i>n</i> -толилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O4F 438,497	1,18 ЖХ-2	439,27

	Промежуточные соединения структуры 1:Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	Этил (3R)-{3-[2-(2-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H24N2O4ClF 458,916	1,17 ЖХ-2	459,21
10	Этил (3R)-{3-[2-(3-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H24N2O4ClF 458,916	1,18 ЖХ-2	459,21
15	Этил (3R)-{6-фтор-3-[3-(4-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29N2O4F 452,524	1,14 ЖХ-2	453,26
20	Этил (3R)-[6-фтор-3-(3- <i>n</i> -толилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H29N2O3F 436,525	1,17 ЖХ-2	437,26
25	Этил (3R)-{3-[3-(4-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3ClF 456,943	1,18 ЖХ-2	457,2
30	Этил (3R)-{3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3ClF 456,943	1,18 ЖХ-2	457,2
35	Этил (3R)-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3ClF 456,943	1,17 ЖХ-2	457,2
40	Этил (3S)-{3-[2-(4-хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H24N2O3ClF 442,917	1,15 ЖХ-2	443,21
45	Этил (3S)-{6-фтор-3-[2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H27N2O4F 438,497	1,12 ЖХ-2	439,33
50	Этил (3S)-[6-фтор-3-(2- <i>n</i> -толилацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O3F 422,498	1,15 ЖХ-2	423,27
	Этил (3S)-[6-фтор-3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H25N2O4F 424,471	1,15 ЖХ-2	425,28
	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O3F 422,498	1,14 ЖХ-2	423,27

	Промежуточные соединения структуры 1:Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	Этил (3S)-{3-[2-(4-хлорфенокси)- ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C24H24N2O4ClF 458,916	1,17 ЖХ-2	459,21
10	Этил (3S)-[6-фтор-3-(2- <i>n</i> - толилоксиацетиламино)-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O4F 438,497	1,18 ЖХ-2	439,27
15	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(4- метоксифенил)пропиониламино]- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C26H29N2O4F 452,524	1,14 ЖХ-2	453,33
	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3- <i>n</i> - толилпропиониламино)-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H29N2O3F 436,525	1,17 ЖХ-2	437,33
20	Этил (3S)-{3-[3-(4-хлорфенил)- пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C25H26N2O3ClF 456,943	1,17 ЖХ-2	457,27
25	Этил (3S)-{3-[3-(2-хлорфенил)- пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C25H26N2O3ClF 456,943	1,17 ЖХ-2	457,27
30	Этил (3S)-{3-[3-(3-хлорфенил)- пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C25H26N2O3ClF 456,943	1,18 ЖХ-2	457,27
35	Этил (3S)-{3-[3-(3,4-дифтор- фенил)пропиониламино]-6-фтор- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C25H25N2O3F3 458,479	1,17 ЖХ-2	459,28
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(3- метоксифенил)пропиониламино]- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C26H29N2O4F 452,524	1,14 ЖХ-2	453,33
40	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(2- метоксифенил)пропиониламино]- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C26H29N2O4F 452,524	1,16 ЖХ-2	453,33
45	Этил (3S)-[3-(2,3-дифенил- пропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C31H31N2O3F 498,596	1,21 ЖХ-2	499,39
50	Этил (3S)-[3-(3,3-дифенил- пропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C31H31N2O3F 498,596	1,2 ЖХ-2	499,39

	Промежуточные соединения структуры 1:Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	Этил (3S)-{3-[4-(4-бромфенил)-4-оксобутириламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H26N2O4BrF 529,404	1,17 ЖХ-2	531,25
10	Этил (3S)-[6-фтор-3-(4-оксо-4-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H27N2O4F 450,508	1,12 ЖХ-2	451,25
15	Этил (3S)-{6-фтор-3-[4-(4-метансульфонилфенил)-4-оксо-бутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H29N2O6FS 528,599	1,07 ЖХ-2	529,31
20	Этил (3S)-[6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H29N2O3F 448,536	1,18 ЖХ-2	449,31
25	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29FN2O5 468,52	1,08 ЖХ-3	469,04
30	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(4-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H27FN2O4 438,49	1,07 ЖХ-3	439,06
35	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(3-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H27FN2O5 439,49	1,08 ЖХ-3	439,06
40	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(2-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H27FN2O6 440,49	не опред. ЖХ-3	не опред.
45	Этил (3S)-{3-[(2,3-дигидро-1H-индол-2-карбонил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26FN3O3 435,49	1,14 ЖХ-3	436,08
50	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-1H-индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H28FN3O3 461,53	1,15 ЖХ-3	462,05
	Этил (3S)-[3-(3-1H-бензо-имидазол-2-ил-пропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H27FN4O3 462,52	0,86 ЖХ-3	463,09

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	Этил (3S)-[3-(3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-пропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H27FN2O5 466,5	1,15 ЖХ-3	467,03
10	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(1H-индол-2-карбонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H24FN3O3 433,47	не опред. ЖХ-3	не опред.
15	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-пиридин-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C24H26FN3O3 423,48	не опред. ЖХ-3	не опред.
20	Этил (3S)-{3-[2-(4-трет-бутилфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C28H33FN2O3 464,57	не опред. ЖХ-3	не опред.
25	Этил (3S)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)-ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H24F4N2O3 476,46	не опред. ЖХ-3	не опред.
30	Этил (3S)-{6-фтор-3-[2-(3-трифторметилфенил)-ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H24F4N2O3 476,46	1,26 ЖХ-2	477,04
35	Этил (3S)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенокси)-ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H24F4N2O4 492,46	не опред. ЖХ-3	не опред.
40	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-нафталин-2-илакрилоиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C29H27FN2O3 470,53	1,29 ЖХ-2	471,05
45	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-нафталин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C29H29FN2O3 472,55	1,27 ЖХ-2	473,08
50	Этил (3S)-{6-фтор-3-[метил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29FN2O3 436,52	1,08 ЖХ-3	437,28
	Этил (3S)-(3-{[2-(4-хлорфенил)-ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C25H26ClFN2O3 456,94	1,09 ЖХ-3	473,08
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[этил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H31FN2O3 450,55	1,09 ЖХ-3	451,23

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро- 9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5	Этил (3S)-(3-{[2-(4-хлорфенил)- ацетил]этиламино}-6-фтор-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H28ClFN2O3 470,96	1,1 ЖХ-3	471,22
10	Этил (3S)-{6-фтор-3-[пропил(3- фенилпропионил)амино]-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C28H33FN2O3 464,57	1,11 ЖХ-3	465,23
15	Этил (3S)-(3-{[2-(4-хлорфенил)- ацетил]пропиламино}-6-фтор- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил)ацетат	C27H30ClFN2O 484,99	1,12 ЖХ-3	485,20

Представленные в приведенной ниже Таблице 4а дополнительные производные этил (3-ациламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1 получают в соответствии с вышеупомянутыми методами (А) или (Б), с использованием соответствующего соединения структуры 2а или 2б в качестве исходного материала.

Таблица 4а

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ациламино-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
30	Этил-(3S)-{3-[3-(2,4-диметоксифенил)пропионил- амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C27H31N2O5F 482,546
	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-нафталин-1-илпропионил- амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C29H29N2O3F 472,555
35	Этил (3RS)-{6-фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)- ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C25H27N2O5F 454,493
	Этил (3RS)-{6-фтор-3-[3-(2-метилфенил)- пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C26H29N2O3F 436,522
40	Этил (3RS)-{6-фтор-3-[3-(3-метилфенил)- пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C26H29N2O3F 436,522
	Этил (3RS)-{6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)- пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C26H29N2O4F 452,521
45	Этил (3RS)-{6-фтор-3-[2-(3-метоксифенокси)- ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C25H27N2O5F 454,493

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
5	Этил (3 <i>RS</i>)-{6-фтор-3-[2-(2-метилфенокси)-ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H27N2O4F 438,494
10	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,5-диметоксифенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C22H31N2O5F 482,546
15	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(4-трифторметилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H26N2O3F4 490,492
20	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,6-дихлорфенил)пропионил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H25N2O3Cl2F 491,385
25	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,5-бистрифторметилфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H25N2O3F7 558,489
30	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(4-метилсульфанилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29N2O3FS 468,588
35	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(4-йодфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3FI 548,387
40	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(4-изопропилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C28H33N2O3F 464,575
45	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(3-трифторметилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H26N2O3F4 490,492
50	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,4-дихлорфенил)пропионил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H25N2O3Cl2F 491,385
	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(4-фторфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3F2 440,485
	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(3,5-бистрифторметилфенил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H25N2O3F7 558,489
	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(4-этилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H31N2O3F 450,548
	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(3-йодфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3FI 548,387
	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[3-(4-метансульфонилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29N2O5FS 500,586
	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,3-диметоксифенил)пропионил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H31N2O5F 482,546
	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[3-(2-бромфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3BrF 501,391

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
5	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(3-трифторметоксифенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H26N2O4F4 506,491
	Этил (3S)-{3-[3-(2,4-диметилфенил)пропионил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H31N2O3F 450,548
10	Этил (3S)-{3-[3-(3-бромфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3BrF 501,391
	Этил (3S)-{3-[3-(3-трет-бутоксикарбониламино-фенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C30H36N3O5F 537,626
15	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(S)-3-(4-фторфенил)-2-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C31H30N2O3F2 516,582
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(S)-3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C32H33N2O4F 528,618
20	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(2-фторфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3F2 440,485
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2RS)-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H29N2O3F 448,533
25	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2RS)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C28H31N2O4F 478,558
30	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2RS)-2-[(4-фторфенил-карбамоил)метил]-3-фенилпропиониламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C33H33N3O4F2 573,634
	Этил (3S)-{3-[(2RS)-2-бензил-3,3-диметилбутирил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C29H35N2O3F 478,602
35	Этил (3S)-{3-[(3RS)-хроман-3-карбонил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H27N2O4F 450,505
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-(3-фторфенил)пропионил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3F2 440,485
40	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H27N2O3F 434,506
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2R)-2-метил-3-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29N2O3F 436,522
45	Этил (3S)-[3-(2,2-диметил-3-фенилпропионил-амино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H31N2O3F 450,552
	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-метил-3-фенилбутирил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H31N2O3F 450,548
50		

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
5	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(3S)-3-фенилбутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29N2O3F 436,522
	Этил (3S)-[3-(2-бензилоксиацетиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H27N2O4F 438,494
10	Этил (3S)-[6-фтор-3-(4-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H29N2O3F 436,522
	Этил (3S)-{3-[(2R,3R)-2,3-дигидрокси-3-(2-метоксифенилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H30N3O7F 527,543
15	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[3-(2-метилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H28N2O3ClF 470,967
	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O5ClF 488,938
20	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[3-(3-гидрокси-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O4ClF 472,939
	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H28N2O4ClF 486,966
25	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[3-(3-метилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C22H28N2O3ClF 470,967
30	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[3-(2-гидрокси-фенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O4ClF 472,939
	Этил (3RS)-[8-хлор-6-фтор-3-(3-фенилпропионил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C25H26N2O3ClF 456,94
35	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[3-(2-метоксифенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H28N2O4ClF 486,966
	Этил (3RS)-{8-хлор-3-[3-(3-хлорфенил)пропионил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H25N2O3Cl2F 491,385
40	Этил (3RS)-[8-хлор-6-фтор-3-(3-1H-индол-3-ил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H27N3O3ClF 495,977
	Этил (3RS)-{8-хлор-3-[2-(2-хлорфенокси)ацетил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H23N2O4Cl2F 493,357
45	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[2-(2-метилфенил)-оксиацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O4ClF 472,939
50		

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
5	Этил (3RS)-[3-(3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-пропиониламино)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H26N2O5ClF 500,949
10	Этил (3RS)-{8-хлор-6-фтор-3-[2-(3-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O5ClF 488,938
15	Этил (3RS)-{8-хлор-3-[2-(3-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H23N2O4Cl2F 493,357
20	Этил (3RS)-{8-хлор-3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H25N2O3Cl2F 491,385
25	Этил (3RS)-[8-хлор-6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C27H28N2O3ClF 482,978
30	Этил (3S)-(6-фтор-3-{[2-(4-метоксифенил)ацетил]-метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H29N2O4F 452,521
35	Этил (3S)-(6-фтор-3-{метил[2-(4-метилфенил)-ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C22H29N2O3F 436,522
40	Этил (3S)-(6-фтор-3-{[2-(2-метоксифенил)ацетил]-метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H29N2O4F 452,521
45	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2-индан-2-илацетил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C28H31N2O3F 462,559
50	Этил (3S)-(3-{[2-(3-хлорфенил)ацетил]метил-амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C25H26N2O3ClF 456,94
55	Этил (3S)-(6-фтор-3-{метил[2-(3-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H29N2O3F 436,522
60	Этил (3S)-(6-фтор-3-{[2-(3-метоксифенил)ацетил]-метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H29N2O4F 452,521
65	Этил (3S)-(3-{[2-(2-хлорфенокси)ацетил]метил-амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C25H26N2O4ClF 472,939
70	Этил (3S)-(3-{[2-(4-хлорфенокси)ацетил]метил-амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C25H26N2O4ClF 472,939
75	Этил (3S)-(6-фтор-3-{[3-(3-метоксифенил)-пропионил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C27H31N2O4F 466,547
80	Этил (3S)-(6-фтор-3-{метил[2-(2-метилфенил)-ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H29N2O3F 436,522

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
5	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[(3,3-дифенилпропионил)метил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C32H33N2O3F 512,619
10	Этил (3 <i>S</i>)-(6-фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)-пропионил]метиламино})-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C27H31N2O4F 466,547
15	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[(3-1H-индол-3-ил-пропионил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C28H30N3O3F 475,558
15	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[(2-бензилоксиацетил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29N2O4F 452,521
15	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[(2,3-дифенилпропионил)метил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C32H33N2O3F 512,619
20	Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)-пропионил]-(3-фенилпропил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C35H39N2O4F 570,699
20	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[ацетил(3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H31N2O3F 450,548
25	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[циклопропилметил(3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C29H33N2O3F 476,586
25	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[циклопропилметил((<i>S</i>)-2-метил-3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C30H35N2O3F 490,613
30	Этил (3 <i>S</i>)-(3-{циклопропилметил[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино})-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C30H35N2O4F 506,612
35	Этил (3 <i>S</i>)-(3-{[2-(3-хлорфенокси)ацетил]-циклопропилметиламино})-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C28H30N2O4ClF 513,003
35	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[циклопропилметил(3,3-дифенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C35H37N2O3F 552,684
40	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[циклопропилметил(2-нафталин-1-ил-ацетил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C32H33N2O3F 512,619
40	Этил (3 <i>S</i>)-(3-{ацетил[2-(4-трифторметилфенокси)-этил]амино})-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H28N2O4F4 520,518
45	Этил (3 <i>S</i>)-(6-фтор-3-{пропионил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино})-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C28H30N2O4F4 534,544
50	Этил (3 <i>S</i>)-(6-фтор-3-{(3-фенилпропионил)-[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино})-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C34H34N2O4F4 610,642

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
5	Этил (3S)-(6-фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)-пропионил]-[2-(4-трифторметилфенокси)-этил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C35H36N2O5F4 640,668
10	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2-феноксиэтил)-(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C33H35N2O4F 542,645
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(S)-2-метил-3-фенилпропионил](2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C34H37N2O4F 556,672
15	Этил (3S)-{6-фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)-пропионил](2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C34H37N2O5F 572,671
	Этил (3S)-{3-[ацетил(2-феноксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C26H29N2O4F 452,521
20	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2-метоксиэтил)-(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C28H33N2O4F 480,574
25	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2-метоксиэтил)-((S)-2-метил-3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C29H35N2O4F 494,601
	Этил (3S)-(6-фтор-3-{(2-метоксиэтил)[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C29H35N2O5F 510,6
30	Этил (3S)-{3-[[2-(3-хлорфенокси)ацетил](2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C27H30N2O5ClF 516,991
	Этил (3S)-{3-[(3,3-дифенилпропионил)(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C34H37N2O4F 556,672
35	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2-метоксиэтил)(2-нафталин-1-илацетил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C31H33N2O4F 516,607
40	Этил (3S)-(6-фтор-3-{(2S)-2-метил-3-фенилпропионил]фенетиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C34H37N2O3F 540,673
	Этил (3S)-(6-фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)-пропионил]фенетиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C34H37N2O4F 556,672
45	Этил (3S)-[3-(ацетилфенетиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C26H29N2O3F 436,522
	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2-нафталин-1-илацетил)-фенетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C36H35N2O3F 562,679
50	Этил (3S)-{6-фтор-3-[фенетил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C33H35N2O3F 526,646

	Промежуточные соединения структуры 1: Производные этил [3-ацетиламино-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата	Формула ММ
5	Этил (3S)-[3-(3-бензил-1-нафталин-1-илметил-уреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C35H34N3O3F 563,667
10	Этил (3S)-[3-(бензилоксикарбонилнафталин-1-илметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C35H31N2O4F 564,651
15	Этил (3S)-{6-фтор-3-[нафталин-1-илметил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C36H35N2O3F 562,679
20	Этил (3S)-{6-фтор-3-[(S)-2-метил-3-фенилпропионил]нафталин-1-илметиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C37H37N2O3F 576,706
25	Этил (3S)-(6-фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]нафталин-1-илметиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C37H37N2O4F 592,705
30	Этил (3S)-{3-[(3,3-дифенилпропионил)нафталин-1-илметиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C42H39N2O3F 638,777
35	Этил (3S)-[3-(ацетилнафталин-1-илметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C29H29N2O3F 472,555
40	Этил (3S)-[6-фтор-3-(нафталин-1-илметилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C30H31N2O3F 486,581
45	Этил (3S)-{6-фтор-3-[3-фенил-4-([1,3,4]тиадиазол-2-илкарбамоил)бутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C29H30FN5O4S 563,64
50	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-тиофен-2-илпропионил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C23H25FN2O3S 428,012
55	Этил (3S)-{3-[3-(3-хлоризоксазол-5-ил)пропионил-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C22H23ClFN3O4 447,88
60	Этил (3S)-[6-фтор-3-(3-пиримидин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат	C23H25FN4O3 424,46
65	Этил (3S)-(3-{ацетил[2-(2-фторфенил)-этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H28F2N2O3 454,51
70	Этил (3S)-(3-{ацетил[2-(3-фторфенил)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C26H28F2N2O3 454,51
75	Этил (3S)-(3-{циклогексилметил[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетат	C33H41N2O4F 548,693

Общий метод получения промежуточных соединений структуры 1, в которой R⁴ представляет собой C₁₋₅алкил или аллил

К перемешиваемому и дегазированному раствору соответствующим образом защищенного производного этил (3-амино-8-бром-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 2в (0,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,02 ммоль, 0,1 экв.) в сухом ДМФА (1,5 мл) добавляют в инертной атмосфере соответствующее тетраC₁₋₅-алкилолово или аллилтриалкилолово, соответственно (0,22 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь продолжают перемешивать в течение ночи при 110°C. После охлаждения до кт добавляют ацетонитрил (1 мл) и гептан (1 мл). Фазу ацетонитрил-ДМФА промывают три раза гептаном. После этого добавляют воду и полученную вод. фазу дважды экстрагируют AcOEt. Объединенные орг. фазы промывают рассолом и сушат над Na₂SO₄. Затем под вакуумом выпаривают растворитель, получая защищенное производное этил-(3-амино-8-C₁₋₅-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата или производное этил (3-амино-8-аллил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1, соответственно.

Промежуточные соединения структуры 1, в которой R⁴ представляет собой C₁₋₅-алкил или аллил:

Этил (3*S*)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетат получают с количественным выходом, в виде желтого масла. t_R = 1,09 мин (ЖХ-3), ЭИ-МС (полож.): m/z 439,15 [M+H]⁺.

Этил (3*S*)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-аллил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетат получают с количественным выходом, в виде желтого масла. t_R = 1,11 мин (ЖХ-3), ЭИ-МС (полож.): m/z 465,22 [M+H]⁺.

Общий метод получения промежуточных соединений структуры 1, в которой R⁴ представляет собой винил

Суспензию соответствующим образом защищенного производного этил (3-амино-8-бром-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 2в (0,4 ммоль), комплекса винилборного ангидрида и пиридина (0,22 ммоль, 0,56 экв.), Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль, 0,05 экв.) и K₂CO₃ (55 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.) в 1 мл (ДМЭ/ H₂O) перемешивают в течение 4 ч при кипячении. Затем добавляют воду

и полученную вод. фазу экстрагируют три раза AcOEt. Объединенные орг. фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Сырой продукт очищают посредством ФХ (гептан/AcOEt, 3:1), получая защищенные производные этил (3-амино-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1.

Промежуточное соединение структуры 1, в которой R⁴ представляет собой винил:

Этил (3*S*)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетат получают с выходом 87%, в виде белого твердого вещества. $t_R = 1,11$ мин (ЖХ-3), ЭИ-МС (полож.): m/z 451,19 [M+H]⁺.

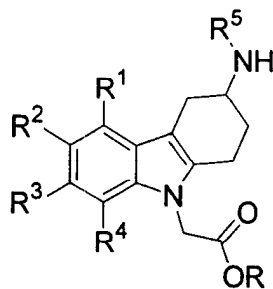
Общий метод получения промежуточных соединений структуры 1, в которой R⁴ представляет собой C₁₋₆алкилсульфонил

Раствор соответствующим образом защищенного производного этил (3-амино-8-бром-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 2в (0,238 ммоль), йодида меди (204 мг, 1,073 ммоль, 4,5 экв.) и метансульфината натрия (129 мг, 4,5 экв.) в дегазированном НМП (5 мл) нагревают в инертной атмосфере при 140°C в течение ночи. Затем смесь разбавляют гептаном (5 мл) и AcOEt (5мл), и фильтруют через слой силикагеля, используя в качестве элюента AcOEt. После этого под вакуумом выпаривают растворитель, а остаток растворяют в AcOEt и H₂O. Фазы разделяют и вод. фазу дважды экстрагируют AcOEt. Объединенные орг. фазы промывают рассолом и H₂O, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом, получая соответствующее производное этил (3-амино-8-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 1.

Промежуточное соединение структуры 1, в которой R⁴ представляет собой C₁₋₆алкилсульфонил:

Этил (3*RS*)-(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетат получают с количественным выходом, в виде коричневого твердого вещества. $t_R = 1,04$ мин (ЖХ-3), ЭИ-МС (полож.): m/z 503,12 [M+H]⁺.

Общие методы получения промежуточных соединений структуры 2а:



Структура 2а: $R^5 \neq H$
 2б: $R^5 = H$

Метод (А)

Стадия А) 4-Нитробензолсульфонирование промежуточного соединения структуры 2б, с получением производного этил [3-(4-нитробензолсульфонил-амино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетата структуры 3а:

Каталитическое количество ДМАП и *n*-нитробензолсульфонилхлорид (223 мг, 1,01 ммоль) добавляют к ледяному перемешиваемому раствору соответствующего гидрохлорида производного этил (3-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)ацетата структуры 2б (0,92 ммоль) и пиридина (0,96 мл, 11,9 ммоль) в ДХМ. Реакционную смесь нагревают до кт и продолжают перемешивание в течение ночи. Затем реакцию гасят добавлением H_2O и насыщ. раствора $NaHCO_3$. После разделения фаз вод. фазу экстрагируют ДХМ.

Объединенные орг. фазы сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают досуха растворитель. Сырой продукт фильтруют через слой силикагеля (гептан/ $AcOEt$, 2:1), получая требуемое промежуточное соединение структуры 3а.

Промежуточное соединение структуры 3а: Этил (3*S*)-[6-фтор-3-(4-нитробензолсульфониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]ацетат получают с выходом 71%, в виде желтого твердого вещества: $t_R = 1,05$ мин (ЖХ-3), ЭИ-МС (полож.): m/z 476,12 $[M+H]^+$.

Стадия Б) N-замещение 4-нитробензолсульфонамидного производного структуры 3а, с получение промежуточных соединений структуры 3б:

Последующая процедура описана в литературе (см. Рефа, С. и др. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, сс.2783-2787): суспензию соответствующего промежуточного соединения структуры 3а (0,21 ммоль), K_2CO_3 (291 мг, 2,1 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (6,78 мг, 0,021 ммоль) в толуоле (2 мл)

при перемешивании нагревают при 70°C в течение 30 мин перед добавлением соответствующего алкилирующего агента R⁵-L (0,841 ммоль). Реакционную смесь продолжают перемешивать при 70°C в течение ночи, затем охлаждают до 5
кт и обрабатывают насыщ. раствором NH₄Cl. После разделения фаз вод. фазу три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные орг. фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают досуха растворитель, получая соответствующее 10
промежуточное соединение структуры 3б с количественным выходом.

Представленные в приведенной ниже Таблице 5 промежуточные соединения структуры 3б получают в соответствии с вышеупомянутым методом.

Таблица 5

Промежуточные соединения структуры 3б	Формула ММ	t _R [мин] Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3S)-{6-фтор-3-[метил(4-нитробензолсульфонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C23H24N3O6F 489,52	1,09 (ЖХ-3)	490,05
Этил (3S)-{6-фтор-3-[этил(4-нитробензолсульфонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C24H26N3O6FS 503,549	1,11 ЖХ-3	504,15
Этил (3S)-{6-фтор-3-[пропил(4-нитробензол-сульфонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C25H28N3O6FS 517,576	1,13 ЖХ-3	518,23

Представленные в приведенной ниже Таблице 5а дополнительные промежуточные соединения структуры 3б получают в соответствии с 35
вышеупомянутым методом.

Таблица 5а

Промежуточные соединения структуры 3б	Формула ММ	t _R [мин] Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3S)-{6-фтор-3-[(4-нитробензолсульфонил)(3-фенилпропил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}ацетат	C31H32N3O6FS 593,674	1,16 ЖХ-3	594,12

Промежуточные соединения структуры 3б	Формула ММ	t _R [мин] Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3S)-{3-[циклопропилметил(4- нитро-бензолсульфонил)амино]-6- фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил}ацетат	C26H28N3O6FS 529,587	1,12 ЖХ-3	530,02
Этил (3S)-(6-фтор-3-{(4-нитро- бензолсульфонил)[2-(3- трифторметилфенокси)этил]амино}- 1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9- ил)ацетат	C31H29N3O7F4S 663,643	1,17 ЖХ-3	664,17
Этил (3S)-{6-фтор-3-[(4-нитро- бензолсульфонил)(2-феноксиэтил)- амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H- карбазол-9-ил}ацетат	C30H30N3O7FS 595,646	1,14 ЖХ-3	596,18
Этил (3S)-{6-фтор-3-[(2- метоксиэтил)-(4-нитробензол- сульфонил)амино]-1,2,3,4- тетрагидро-9H-карбазол-9- ил}ацетат	C25H28N3O7FS 533,575	1,09 ЖХ-3	534,16

Стадия В: Расщепление 4-нитробензолсульфонильной группы, с
получением промежуточного соединения структуры 2а:

По аналогии с литературными данными (см. Miller, S. C.; Scanlan, T. S. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, сс. 2301-2302) меркаптоуксусную кислоту (0,019 мл, 0,267 ммоль) и ДБУ (0,081 мл, 0,53 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору промежуточного соединения структуры 3б (0,179 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Полученную реакционную смесь продолжают перемешивать в течение ночи, а затем при кт добавляют насыщ. раствор Na₂CO₃, H₂O и ДХМ. После разделения фаз орг. слой дважды экстрагируют насыщ. раствором Na₂CO₃ и дважды - H₂O. Объединенные орг. фазы промывают рассолом и сушат над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривают, а остаток очищают посредством препаративной ТСХ на силикагеле (ДХМ/MeOH/NH₄OH, 90:10:1), получая требуемое промежуточное соединение структуры 2а с выходом 30-40 %.

Представленные в приведенной ниже Таблице 6 промежуточные соединения структуры 2а получают в соответствии с вышеупомянутым методом.

Таблица 6

Промежуточные соединения структуры 2а	Формула ММ	t _R [мин] Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3 <i>S</i>)-(6-фтор-3-метил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C17H21FN2O2 304,36	0,76 ЖХ-3	305,19
Этил (3 <i>S</i>)-(6-фтор-3-этил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C18H23FN2O2 318,39	0,78 ЖХ-3	319,14
Этил (3 <i>S</i>)-(6-фтор-3-пропил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C19H25FN2O2 332,41	0,81 ЖХ-3	333,15

Представленные в приведенной ниже Таблице 6а дополнительные промежуточные соединения структуры 2а получают в соответствии с вышеупомянутым методом.

Таблица 6а

Промежуточные соединения структуры 2а	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3 <i>S</i>)-[6-фтор-3-(3-фенил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	C25H29N2O2F 408,515	0,91 ЖХ-3	409,15
Этил (3 <i>S</i>)-[3-(циклопропилметил-амино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	C20H25N2O2F 344,428	0,82 ЖХ-3	345,18
Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенокси)этил-амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C25H26N2O3F4 478,484	0,95 ЖХ-3	479,07
Этил (3 <i>S</i>)-[6-фтор-3-(2-фенокси-этиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	C24H27N2O3F 410,487	0,88 ЖХ-3	411,10
Этил (3 <i>S</i>)-[6-фтор-3-(2-метокси-этиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	C19H25N2O3F 348,417	0,77 ЖХ-3	349,15

Метод (Б)

К перемешиваемой суспензии соответствующего гидрохлорида производного этил (3-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры 26 (0,73 ммоль), ДИЭА (0,769 ммоль, 0,132 мл, 1,05 экв.) и соответствующего альдегида (0,806 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют

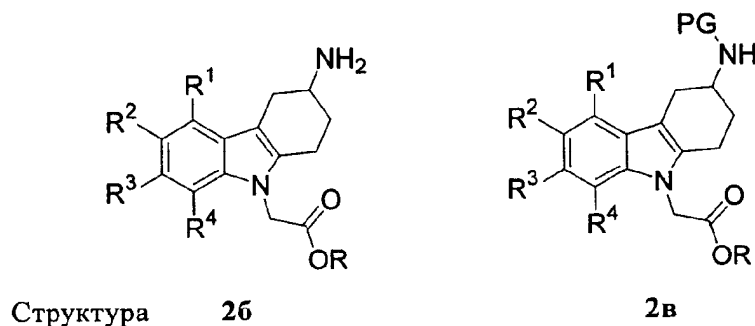
NaBH(OAc)₃ (1,62 ммоль, 2,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение ночи и разбавляют ДХМ и насыщ. раствором NaHCO₃. Полученную вод. фазу три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные орг. фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают досуха растворитель. Сырой продукт очищают посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH, 95:5), получая требуемое промежуточное соединение структуры **2а** с выходом 66-95%.

Представленные в приведенной ниже Таблице 6б промежуточные соединения структуры **2а** получают в соответствии с вышеупомянутым методом.

Таблица 6б

Промежуточные соединения структуры 2а	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3 <i>S</i>)-(6-фтор-3-фенетил-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C24H27N2O2F 394,488	0,88 ЖХ-3	395,18
Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[(нафталин-1-илметил)амино]-1,2,3,4-тетра-гидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C27H27N2O2F 430,521	0,91 ЖХ-3	431,22
Этил (3 <i>S</i>)-(3-бензиламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C23H25N2O2F 380,461	0,89 ЖХ-3	381,16
Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[2-(2-фтор-фенил)этиламино]-1,2,3,4-тетра-гидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C24H26N2O2F2 412,478	0,88 ЖХ-3	413,14
Этил (3 <i>S</i>)-{6-фтор-3-[2-(3-фтор-фенил)этиламино]-1,2,3,4-тетра-гидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C24H26N2O2F2 412,478	0,88 ЖХ-3	413,14
Этил (3 <i>S</i>)-[3-(циклогексилметил-амино)-6-фтор-1,2,3,4-тетра-гидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C23H31N2O2F 386,509	0,88 ЖХ-3	387,20

Общие методики получения промежуточных соединений структуры **2б**:



Расщепление PG = трет-бутоксикарбонил

К перемешиваемому раствору производного этил (3-*трет*-
 5 бутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата структуры
2в (1,61 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляют 2 н. HCl (2 мл) в диэтиловом эфире или
 в AcOEt. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение ночи, а
 образующийся осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и
 10 сушат, получая требуемое промежуточное соединение структуры **2б**, в виде
 белого твердого вещества, с количественным выходом.

Представленные в приведенной ниже Таблице 7 промежуточные
 соединения структуры **2б** получают в соответствии с вышеупомянутым методом,
 15 с использованием соответствующего промежуточного соединения структуры **2в**
 в качестве исходного материала.

Таблица 7

Промежуточные соединения структуры 2б	Формула ММ	t _R [мин] Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺ (parent)
Гидрохлорид этил (3 <i>R</i>)-(3-амино- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)ацетата	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₂ Cl ₃ O 8,807	0,74 ЖХ-2	273,16
Гидрохлорид этил (3 <i>S</i>)-(3-амино- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)ацетата	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₂ Cl ₃ O 8,807	0,74 ЖХ-2	273,16
Гидрохлорид этил (3 <i>R</i>)-(3-амино-6- фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> - карбазол-9-ил)ацетата	C ₁₆ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ 26,79	0,74 ЖХ-2	291,15
Гидрохлорид этил (3 <i>S</i>)-(3-амино-6- фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> - карбазол-9-ил)ацетата	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ ClF ₃ 26,79	0,73 ЖХ-2	291,11

Расщепление PG = бензилоксикарбонил

К перемешиваемому раствору производного этил (3-
 40 бензилоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетата
 структуры **2в** (7,58 ммоль) в AcOH (85 мл) и EtOH (20 мл) добавляют Pd/C (806
 мг, 0,76 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивают в
 45 течение 1 ч в атмосфере H₂, а затем разбавляют ДХМ и фильтруют через слой
 целита. К фильтрату добавляют 4 М раствор HCl в диоксане (30 мл, 10 экв.), а

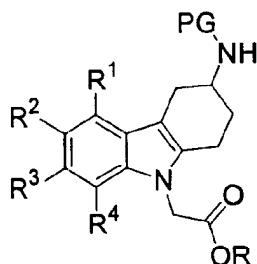
затем растворители удаляют под вакуумом, получая промежуточное соединение структуры 2б.

Представленные в приведенной ниже Таблице 7а промежуточные соединения структуры 2б получают в соответствии с вышеупомянутым методом, с использованием соответствующего промежуточного соединения структуры 2в в качестве исходного материала.

Таблица 7а

Промежуточные соединения структуры 2б	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Гидрохлорид этил (3 <i>RS</i>)-(3-амино-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-карбазол-9-ил)ацетата	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl ₂ F ₃ 61,243	0,78 ЖХ-3	325,05
Гидрохлорид этил (3 <i>RS</i>)-(3-амино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-карбазол-9-ил)ацетата	C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₂ F 338,381	1,02 ЖХ-3	339,12

Общий метод синтеза промежуточных соединений структуры 2в:



Структура 2в

Алкилирование промежуточного соединения структуры 4:

Раствор, например, этилбромацетата (1,25 мл, 11,25 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляют по каплям к нагретому (60°C) раствору промежуточного соединения структуры 4 (10,22 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,99 г, 30,67 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) в течение 15 мин. Полученную суспензию продолжают перемешивать при 60°C в течение 1 ч или в течение ночи. После охлаждения до кт реакционную смесь фильтруют и промывают ДХМ. Затем ДХМ выпаривают, а остаток распределяют между AcOEt и H₂O. Вод. слой три раза экстрагируют AcOEt. Объединенные орг. слои промывают H₂O и рассолом, сушат над MgSO₄ и фильтруют. После этого выпаривают растворитель, и твердый остаток очищают

посредством ФХ, с использованием постоянного градиента элюентов от АсОEt/гептан 1:99 до 1:1, получая требуемое промежуточное соединение структуры **2в** с выходом 40-80%.

Представленные в приведенной ниже Таблице 8 промежуточные соединения структуры **2в** получают в соответствии с вышеупомянутым методом, исходя из соответствующего промежуточного соединения структуры 4.

Таблица 8

Промежуточные соединения структуры 2в	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС Метод	Данные МС m/z [M+Na] ⁺ или [M+H] ⁺
Этил (3 <i>R</i>)-(3- <i>трет</i> -бутокси-карбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄ 372,463	1,15 ЖХ-2	394,95
Этил (3 <i>S</i>)-(3- <i>трет</i> -бутокси-карбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄ 372,463	1,15 ЖХ-2	395,15
Этил (3 <i>R</i>)-(3- <i>трет</i> -бутокси-карбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C ₂₁ H ₂₇ FN ₂ O ₄ 390,45	1,15 ЖХ-2	413,09
Этил (3 <i>S</i>)-(3- <i>трет</i> -бутокси-карбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C ₂₁ H ₂₇ FN ₂ O ₄ 390,45	1,16 ЖХ-2	413,09
Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилокси-карбониламино-8-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ ClF ₄ 58,916	1,11 ЖХ-3	458,99
Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилокси-карбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C ₂₄ H ₂₅ N ₂ O ₄ F 424,47	1,06 ЖХ-3	425,22
Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилокси-карбониламино-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ ClF ₄ 58,916	1,11 ЖХ-3	459,05

Представленные в приведенной ниже Таблице 8а дополнительные промежуточные соединения структуры **2в** получают в соответствии с вышеупомянутым методом, исходя из соответствующего промежуточного соединения структуры 4.

Таблица 8а

Промежуточные соединения структуры 2в	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилокси- карбониламино-6-трифторметил- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)ацетат	C25H25N2O4F3 474,478	1,11 ЖХ-3	475,14
Этил (3 <i>RS</i>)-(3-бензилокси- карбониламино-8-бром-6-фтор- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)ацетат	C24H24N2O4BrF 503,367	1,11 ЖХ-3	505,11
Этил (3 <i>S</i>)-(3-бензилокси- карбониламино-7-хлор-6-фтор- 1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)ацетат	C24H24ClFN2O44 58,91	не определ.	не определ.
Этил (3 <i>R</i>)-(3-бензилокси- карбониламино-8-хлор-1,2,3,4- тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9- ил)ацетат	C24H25N2O4Cl 440,926	1,1 ЖХ-3	441,07

Представленные в приведенной ниже Таблице 9 промежуточные соединения структуры 4 получают методом, аналогичным описанному в литературе (см. На, J. D. и др., *Bulletin of the Korean Soc. Chem.* **2004**, 25, сс.1784-1790).

Таблица 9

Промежуточные соединения структуры 4	Формула ММ	t _R [мин] Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Бензиловый эфир (3 <i>RS</i>)-(8-хлор-5- фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> - карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты	C20H18N2O2ClF3 72,825	1,07 ЖХ-3	373,03
Бензиловый эфир (3 <i>RS</i>)-(8-хлор-6- фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> - карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты	C20H18N2O2ClF 372,825	1,06 ЖХ-3	372,99
Бензиловый эфир (3 <i>RS</i>)-(6-фтор- 2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -карбазол-3- ил)карбаминовой кислоты	C20H19N2O2F 338,38	1,02 ЖХ-3	339,12

Представленные в приведенной ниже Таблице 9а дополнительные промежуточные соединения структуры 4 получают в соответствии с вышеупомянутой методикой.

Таблица 9а

Промежуточные соединения структуры 4	Формула ММ	t _R [мин] Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
Бензиловый эфир (3 <i>RS</i>)-(6-трифторметил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -карбазол-3-ил)-карбаминовой кислоты	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₂ F ₃ 388,388	1,07 ЖХ-3	389,08
Бензиловый эфир (3 <i>RS</i>)-(8-бром-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ BrF 417,277	1,07 ЖХ-3	417,03
Бензиловый эфир (3 <i>RS</i>)-(7-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ ClF ₃ 72,825	1,05 ЖХ-3	373,07
Бензиловый эфир (3 <i>R</i>)-(8-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты	C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl 354,836	1,05 ЖХ-3	355,11

Общий метод получения промежуточных соединений структуры 1 из промежуточных соединений структуры 8а

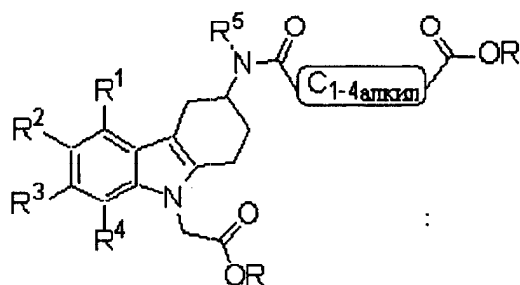
К раствору соответствующего амина (0,140 ммоль, 1,5 экв.), ГАТУ (0,140 ммоль, 1,5 экв.) и ДИЭА (0,048 мл, 0,280 ммоль, 3 экв.) в 0,5 мл (ДМФА/ТГФ, 4:1) добавляют раствор промежуточного соединения структуры 8а в 0,5 мл (ДМФА/ТГФ, 4:1). Полученную реакционную смесь в течение 20 ч, затем разбавляют ДХМ и насыщ. раствором NaHCO₃. По истечении перемешивания в течение еще 1 ч добавляют H₂O и орг. фазу отделяют. Вод. фазу экстрагируют ДХМ, а объединенные орг. экстракты концентрируют в потоке воздуха, получая требуемое сырое промежуточное соединение структуры 1.

Представленные в приведенной ниже Таблице 10 промежуточные соединения структуры 1 получают в соответствии с вышеупомянутым методом, с использованием соответствующего промежуточного соединения структуры 8а в качестве исходного материала.

Таблица 10

	Промежуточные соединения структуры 1, исходя из промежуточных соединений структуры 8а	Формула ММ	t _R [мин] ЖХ-МС Метод	Данные МС m/z [M+H] ⁺
5				
10	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[(<i>RS</i>)-2-бензил-3-(2-метилбензил)карбамоил-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C ₃₄ H ₃₆ FN ₃ O ₄ 569,67	1,06 ЖХ-3	570,21
15	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[(<i>RS</i>)-2-бензил-3-(3-метоксифенилкарбамоил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C ₃₄ H ₃₆ FN ₃ O ₅ 585,67	1,06 ЖХ-3	586,21
20	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[(<i>RS</i>)-2-бензил-3-(4-хлорфенилкарбамоил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C ₃₃ H ₃₃ ClFN ₃ O ₄ 590,08	1,09 ЖХ-3	590,2
25	Этил (3 <i>S</i>)-{3-[(<i>RS</i>)-2-бензил-3-(4-фторбензилкарбамоил)-пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	C ₃₄ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₄ 587,66	1,05 ЖХ-3	588,25
30	Этил [(3 <i>S</i>)-3-((<i>RS</i>)-2-бензил-3-пропилкарбамоилпропионил-амино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	C ₃₀ H ₃₆ FN ₃ O ₄ 521,62	1 ЖХ-3	522,26

Общий метод получения промежуточных соединений структуры 8а из промежуточных соединений структуры 8б



Структура

8а, где R' представляет собой H и R
представляет собой C₁₋₄-алкил
8б, где R' и R независимо представляют
собой C₁₋₄-алкил

Раствор промежуточного соединения структуры **8б** (0,54 ммоль) и ТФУК (0,8 мл, 10 ммоль, 20 экв.) в ДХМ (8 мл) перемешивают в течение 2,5 ч. После этого летучие вещества удаляют при пониженном давлении, получая промежуточное соединение структуры **8а**.

Промежуточное соединение структуры **8а**: 3-бензил-*N*-(9-этоксикарбонилметил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)амид янтарной кислоты с количественным выходом, в виде светло-коричневой пены. $t_R = 0,97$ мин (ЖХ-3), ЭИ-МС (полож.): m/z 481,22 $[M+H]^+$.

Общий метод получения промежуточных соединений структуры **8б из промежуточных соединений структуры **2а** или **2б****

Раствор соответствующего промежуточного соединения структуры **2а** или **2б** (2,16 ммоль), соответствующего моноэфира C_{1-4} алкандикарбоновой кислоты структуры **9** (4,05 ммоль, 1,9 экв.), ДИЭА (1,5 мл, 8,65 ммоль, 4 экв.) и ГАТУ (1,64 г, 4,32 ммоль, 2 экв.) в 10 мл (ДМФА/ТГФ, 4:1) перемешивают в течение ночи. Затем реакционную массу разбавляют $AcOEt$ и насыщ. $NaHCO_3$. Вод. фазу дважды экстрагируют $AcOEt$. Объединенные орг. экстракты промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают посредством флэш-хроматографии на силикагеле, с использованием градиента гептан/ $AcOEt$, получая требуемое промежуточное соединение структуры **8б**.

Промежуточное соединение структуры **8б**:

трет-Бутиловый эфир 3-бензил-*N*-(9-этоксикарбонилметил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)амида янтарной кислоты получают с выходом 25%, в виде оранжевого масла: $t_R = 1,10$ мин (ЖХ-3), ЭИ-МС (полож.): m/z 537,28 $[M+H]^+$.

Исходные вещества:

Исходные вещества структуры **4**:

1,1-диметилэтиловый эфир (3*R*)-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты,

1,1-диметилэтиловый эфир (3*S*)-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты,

1,1-диметилэтиловый эфир (3*R*)-(6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты,

1,1-диметилэтиловый эфир (3*S*)-(6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты;

также как и

Исходные вещества структуры 7:

(3*R*)-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-иламин),

(3*S*)-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-иламин),

(3*R*)-(6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-иламин) и

(3*S*)-(6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-иламин),

полученные в соответствии с процедурами, описанными в литературе (см.

Rosentreter U. *и др.*, *Arzneim.-Forsch.* **1989**, 39(12), сс.1519-1521); EP 0242518; Ha J. D. *и др.*, *Bulletin of the Korean Soc. Chem.* **2004**, 25, сс.1784-1790; WO 03/033099).

Исходные вещества структуры 9:

Исходные вещества структуры 9 являются коммерчески доступными или их синтезируют в соответствии с хорошо известными методами (см., например: J. Org. Chem. **1986**, 51(6), сс.938-940).

Данные ЯМР некоторых выбранных соединений даны в приведенной ниже Таблице 11.

Таблица 11

Соединение	Химические сдвиги (δ) в млн. долях (м.д.)	Растворитель
(3 <i>S</i>)-[3-(3-Циклопентил-пропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	0,99 (<i>ушир.с.</i> , 2H), 1,41-1,64 (м, 9H), 1,98 (м, 2H), 2,06 (<i>т</i> , 2H), 2,48-2,72 (м, 4H), 2,99 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 6,03 (д, 1H), 6,94-7,14 (м, 3H), 7,32 (д, 2H).	CDCl ₃
(3 <i>RS</i>)-[3-(3-Бензил-уреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	1,78 (м, 1 H), 2,02 (м, 1 H), 2,48 (м, 1 H), 2,69 (м, 2 H), 2,92 (дд, 1 H), 3,93 (м, 1 H), 4,23 (м, 2 H), 4,86 (д, 2 H), 6,09 (д, 1 H), 6,30 (т, 1 H), 6,88 (тд, 1 H), 7,15 (дд, 1 H), 7,24 (м, 3 H), 7,32 (м, 3 H)	DMCO- <i>d</i> ₆
(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-изопропилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	1,19 (д, 6 H), 1,73 (м, 1 H), 1,97 (м, 1 H), 2,38 (т, 2 H), 2,36-2,45 (м, 1H), 2,70 (м, 2 H), 2,80 (т, 2H), 2,82-2,90 (м, 2H), 4,01 (м, 1 H), 4,87 (м, 2 H), 6,88 (дт, 1 H), 7,01 (м, 4 H), 7,33 (дд, 1 H), 7,93 (д, 1 H), 12,90 (<i>ушир.с.</i> , 1H)	DMCO- <i>d</i> ₆

Соединение	Химические сдвиги (δ) в млн. долях (м.д.)	Растворитель
5 10 (3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{(2 <i>RS</i>)-2-[(4-фторфенил-карбамоил)метил]-3-фенилпропиониламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	1,59 (м, 0,5 Н), 1,74 (м, 1 Н), 1,91 (м, 0,5 Н), 2,32 (м, 2 Н), 2,68 (м, 4 Н), 2,90 (м, 1 Н), 3,08 (м, 1 Н), 3,57 (м, 1 Н), 3,95 (м, 1 Н), 4,84 (м, 2 Н), 6,87 (м, 1 Н), 6,97 (д, 0,5 Н), 7,10 (м, 2,5 Н), 7,21 (м, 3 Н), 7,30 (м, 3 Н), 7,60 (м, 2 Н), 7,97 (т, 1 Н), 9,99 (д, 1 Н), 13,00 (ушир.с, 1Н)	ДМСО- <i>d</i> ₆
15 (3 <i>S</i>)-[3-(Бензилокси-карбонилциклопропил-метиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	0,26 (м, 2 Н), 0,47 (д, 2 Н), 1,07 (м, 1 Н), 2,05 (м, 1 Н), 2,18 (м, 1 Н), 2,82 (м, 2Н), 3,21 (д, 2 Н), 4,10 (м, 1 Н), 4,88 (с, 2 Н), 5,14 (с, 2 Н), 6,88 (т, 1 Н), 7,19 (д, 1 Н), 7,45 (м, 6 Н), 12,90 (ушир.с, 1Н).	ДМСО- <i>d</i> ₆
20 (3 <i>S</i>)-{3-[Бензилокси-карбонил-(2-метокси-этил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	2,06 (м, 2 Н), 2,77 (м, 6 Н), 3,29 (м, 2 Н), 3,45 (м, 3 Н), 4,08 (дд, 1 Н), 4,88 (м, 2 Н), 5,13 (с, 2 Н), 6,89 (м, 1 Н), 7,16 (м, 1 Н), 7,34 (м, 6 Н), 13,00 (ушир. с, 1Н).	ДМСО- <i>d</i> ₆
25 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)-пропионил]-(2-фенокси-этил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	1,93 (дд, 1 Н), 2,09 (м, 1 Н), 2,75 (м, 8 Н), 3,66 (м, 3 Н), 3,77 (м, 2 Н), 4,13 (м, 3 Н), 4,90 (м, 2 Н), 6,90 (м, 6 Н), 7,17 (м, 3 Н), 7,33 (м, 3 Н), 12,90 (ушир. с, 1Н)	ДМСО- <i>d</i> ₆
30 35 (3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[нафталин-1-илметил(3-фенил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	1,93 (м, 2 Н), 2,70-3,08 (м, 8 Н), 4,41 (м, 0,5 Н), 4,86 (м, 2,5 Н), 5,05 (м, 2 Н), 6,87 (м, 1 Н), 7,04 (м, 2 Н), 7,19 (м, 3 Н), 7,35 (м, 3 Н), 7,56 (м, 3 Н), 7,83 (м, 1 Н), 7,97 (м, 1 Н), 8,15 (м, 1 Н), 13,00 (ушир.с, 1Н).	ДМСО- <i>d</i> ₆
40 (3 <i>RS</i>)-(3-Бензилокси-карбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	1,76 (м, 1Н), 2,05 (м, 1Н), 2,48 (м, 1Н), 2,68 (м, 1Н), 2,75 (м, 1Н), 2,93 (д, 1Н), 3,77 (м, 1Н), 4,85 (с, 2Н), 5,05 (с, 2Н), 6,87 (дт, 1Н), 7,14 (дд, 1Н), 7,29-7,38 (м, 5Н), 7,46 (м, 1Н).	ДМСО- <i>d</i> ₆
45 (3 <i>S</i>)-Этил [3-(3-бутилуридо)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	0,86 (т, 3Н), 1,20 (т, 3Н), 1,31 (м, 2Н), 1,42 (м, 2Н), 2,06 (м, 2Н), 2,64 (дд, 1Н), 2,70 (м, 2Н), 3,03-3,10 (м, 3Н), 4,18 (кв., 2Н), 4,28 (м, 1Н), 4,71 (с, 2Н), 7,04-7,21 (м, 3Н), 7,45 (д, 1Н).	ДМСО- <i>d</i> ₆

Соединение	Химические сдвиги (δ) в млн. долях (м.д.)	Растворитель
(3 <i>S</i>)-Этил (3-пропоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	0,93 (<i>m</i> , 3H), 1,24 (<i>m</i> , 3H), 1,63 (<i>m</i> , 2H), 2,03-2,14 (<i>m</i> , 2H), 2,65 ($\delta\delta$, 1H), 2,77 (<i>m</i> , 2H), 3,12 ($\delta\delta$, 1H), 4,02 (<i>m</i> , 2H), 4,20 (<i>m</i> , 4H), 4,72 (<i>c</i> , 2H), 7,07-7,14 (<i>m</i> , 1H, H), 7,17 (<i>m</i> , 2H), 7,44 (δ , 1H).	CDCl ₃
(3 <i>S</i>)-Этил [3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	1,24 (<i>m</i> , 3H), 2,04 (<i>m</i> , 1H), 2,17 (<i>m</i> , 1H), 2,60-2,86 (<i>m</i> , 3H), 3,15 ($\delta\delta$, 1H), 4,20 (<i>кв.</i> , 2H), 4,53 (<i>m</i> , 1H), 4,49 (<i>c</i> , 2H), 4,72 (<i>c</i> , 2H), 6,71 (δ , 1H), 6,90 (<i>c</i> , 2H), 7,02-7,27 (<i>m</i> , 6H), 7,45 (δ , 1H).	CDCl ₃
(3 <i>R</i>)-Этил (3-трет-бутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	1,25 (<i>m</i> , 3H), 1,45 (<i>c</i> , 9H), 1,99 (<i>m</i> , 1H), 2,12 (<i>m</i> , 1H), 2,63 ($\delta\delta$, 1H), 2,75 (<i>m</i> , 2H), 3,09 ($\delta\delta$, 1H), 4,16 (<i>m</i> , 1H), 4,21 (δ , 2H), 4,72 (<i>c</i> , 2H), 7,18 (<i>m</i> , 3H), 7,45 (δ , 1H).	CDCl ₃
(3 <i>R</i>)-Этил {6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)-ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	1,24 (<i>m</i> , 3H), 2,04 (<i>m</i> , 2H), 2,60 (<i>m</i> , 2H), 2,70 (δm , 1H), 3,01 ($\delta\delta$, 1H), 3,54 (<i>c</i> , 2H), 4,19 (<i>кв.</i> , 2H), 4,43 (<i>m</i> , 1H), 4,66 (<i>c</i> , 2H), 5,58 (δ , 1H), 6,88 (δm , 1H), 7,06 (<i>m</i> , 2H), 7,27 (<i>m</i> , 1H), 7,39 (δ , 2H), 7,54 (δ , 2H).	CDCl ₃
(3 <i>RS</i>)-Этил (3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)ацетат	1,18 (<i>m</i> , 3H), 1,76 (<i>m</i> , 1H), 2,03 (<i>m</i> , 1H), 2,46 (<i>m</i> , 1H), 2,63-2,80 (<i>m</i> , 2H), 2,90 ($\delta\delta$, 1H), 3,75 (<i>m</i> , 1H), 4,14 (<i>кв.</i> , 2H), 5,03 (<i>c</i> , 2H), 5,15 (<i>c</i> , 2H), 7,01 ($\delta\delta$, 1H), 7,19 ($\delta\delta$, 1H), 7,27-7,36 (<i>m</i> , 5), 7,45 (δ , 1H).	DMCO- <i>d</i> ₆
(3 <i>S</i>)-Этил [6-фтор-3-(4-нитробензолсульфонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]ацетат	1,28 (<i>m</i> , 3H), 2,07 ($\delta\delta$, 2H), 2,54 ($\delta\delta$, 1H), 2,73 (<i>m</i> , 2H), 2,87 ($\delta\delta$, 1H), 3,94 (<i>m</i> , 1H), 4,21 (δ , 2H), 4,68 (<i>c</i> , 2H), 4,90 (δ , 1H), 6,85-6,94 (<i>m</i> , 2H), 7,06 ($\delta\delta$, 1H), 8,03 (δ , 1H), 8,30 (δ , 1H).	CDCl ₃
(3 <i>S</i>)-Этил {6-фтор-3-[метил(4-нитробензолсульфонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}ацетат	1,27 (<i>m</i> , 3H), 1,85 (<i>m</i> , 1H), 2,01 (<i>m</i> , 1H), 2,65 ($\delta\delta$, 1H), 2,75-2,82 (<i>m</i> , 3H), 2,94 (<i>c</i> , 3H), 4,20 (δ , 2H), 4,36 (<i>m</i> , 1H), 4,67 (<i>c</i> , 2H), 6,90 (δm , 1H), 6,97 ($\delta\delta$, 1H), 7,06 ($\delta\delta$, 1H), 8,03 (δ , 1H), 8,37 (δ , 1H).	CDCl ₃
Бензиловый эфир (3 <i>RS</i>)-(8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -карбазол-3-ил)карбаминовой кислоты	1,76 (<i>m</i> , 1H), 1,99 (<i>m</i> , 1H), 2,48 (<i>m</i> , 1H), 2,74-2,93 (<i>m</i> , 3H), 3,80 (<i>m</i> , 1H), 5,03 (<i>c</i> , 2H), 7,00 ($\delta\delta$, 1H), 7,10 ($\delta\delta$, 1H), 7,28-7,36 (<i>m</i> , 5H), 7,43 (δ , 1H), 11,10 (<i>c</i> , 1H).	DMCO- <i>d</i> ₆

Биологические анализы:**Получение мембран hCRTH2-рецептора и анализ радиолигандного связывания:**

Получение мембран и анализы радиолигандного связывания проводят в соответствии с известными методиками (см., например, Sawyer N. и др., *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *137*, сс.1163-1172). Клональные клетки линии НЕК 293, экспрессирующие высокий уровень рекомбинантного hCRTH2-рецептора, выбирают для получения мембран. Клетки помещают в культуральные планшеты в 5 мл буфера А на планшет (5 мМ Tris, pH 7,4, 1 мМ MgCl₂, 0,1 мМ PMSF, 0,1 мМ фенантролина) с использованием резинового скребка, помещают в трубки для центрифугирования и замораживают при -80°C. После оттаивания клетки центрифугируют при 500 g в течение 5 мин, а затем повторно суспендируют в буфере А. После этого клетки фрагментируют посредством гомогенизации в гомогенизаторе клеток Polytron в течение 30 с. Фрагменты мембран собирают при помощи центрифугирования при 3000 g в течение 40 мин, а затем повторно суспендируют в буфере Б (50 мМ Tris, pH 7,4, 25 мМ MgCl₂, 250 мМ сахарозы), и аликвоты хранят при -20°C.

Анализ связывания проводят в общем объеме 250 мкл. В каждой ячейке 75 мкл буфера В (50 мМ Tris, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 0,1% БСА (без протеазы), 0,01 % NaN₃) смешивают с 50 мкл {³H}-PGD₂ (2,5 мМ, 220'000 чрм/ячейка, Amersham Biosciences, TRK734), 100 мкл CRTH2-мембран, получая 80 мкг на ячейку, и 25 мкл исследуемого соединения в буфере В, содержащем 1% ДМСО. Для неспецифического связывания PGD₂ добавляют к реакционной смеси при конечной концентрации 1 мкМ. Данную смесь для анализа связывания инкубируют при кт в течение 90 мин, а затем фильтруют через фильтр GF/C. Фильтр три раза промывают ледяным буфером связывания В. Затем добавляют Microscint-40 (Packard, 40 мкл/ячейка) и радиоактивность, связанную с рецептором измеряют при помощи импульсов, подсчитываемых настольным микропланшетным сцинтиллятором "TopCount" (Packard).

Результаты связывания лигандов с hCRTH2-рецептором:

Антагонистическая активность (значения IC₅₀) соединений формулы I составляет от 0,1 до 10000 нМ в отношении hCRTH2-рецептора

(предпочтительные соединения: < 1000 нМ, более предпочтительные соединения: < 100 нМ, наиболее предпочтительные соединения: < 10 нМ).

Значения IC₅₀ для 242 соединений из 251, приведенных в примерах (IC₅₀ для 9 соединений не получены) составляют от 0,4 до 2050 нМ, в среднем 97 нМ, в отношении hCRTH2-рецептора. Антагонистическая активность некоторых выбранных соединений приведена в Таблице 12.

Таблица 12

Соединение	Связывание hCRTH2 IC ₅₀ (нМ)
(3 <i>S</i>)-[3-(3,3-Дифенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	2
(3 <i>S</i>)-(3-{Ацетил[2-(2-фторфенил)этил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	4
(3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{(2-метоксиэтил)-[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	6
(3 <i>S</i>)-{3-[(<i>RS</i>)-2-Бензил-3-(3-метоксифенилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	6
(3 <i>S</i>)-[3-(3-Бензил-1-циклогексилметилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	6
(3 <i>S</i>)-{3-[2-(4-Хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	9
(3 <i>S</i>)-{3-[(2,3-Дигидро-1 <i>H</i> -индол-2-карбонил)-амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	11
(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(4-метилсульфанилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	14
(3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,5-Бистрифторметилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	15

Соединение	Связывание hCRTH2 IC ₅₀ (нМ)
(3 <i>S</i>)-[3-(3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропионил-амино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	15
(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[этил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	16
(3 <i>S</i>)-{3-[3-(2,4-Дихлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	16
(3 <i>S</i>)-(6-Фтор-3-{[(2 <i>RS</i>)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	18
(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[(<i>S</i>)-2-метил-3-фенилпропионил]-(2-феноксипропил)амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	21
(3 <i>RS</i>)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)уксусная кислота	26
(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(2-гидросифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	33
(3 <i>R</i>)-{3-[3-(3-Хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	39
(3 <i>S</i>)-{6-Фтор-3-[3-(3-трифторметоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	47
(3 <i>RS</i>)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	57
(3 <i>S</i>)-{3-[(2-Бензилоксиацетил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил}уксусная кислота	60
(3 <i>R</i>)-[6-Фтор-3-(3- <i>n</i> -толилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9 <i>H</i> -карбазол-9-ил]уксусная кислота	61

	Соединение	Связывание hCRTH2 IC ₅₀ (нМ)
5	(3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-метансульфонилфенил)-пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	72
10	(3S)-(3-Изобутоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	84
15	(3S)-{3-[3-(3-трет-Бутоксикарбониламино-фенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	93
20	(3S)-[3-(2-Бензилоксиэтоксикарбониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	117
25	(3R)-[3-(3-Фенилсульфонилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	147
30	(3R)-[3-(3-Нафталин-1-илуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	152
35	(3R)-[3-(2-Тиофен-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	297
40	(3R)-[3-(3-Циклопентилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	400
45	(3R)-(3-Бензоиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусная кислота	488
	(3S)-{6-Фтор-3-[(1H-индол-2-карбонил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусная кислота	824
	(3S)-[3-(3-Бутилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусная кислота	896

Анализ мобилизации внутриклеточного кальция (FLIPR):

Клетки (НЕК-293), стабильно экспрессирующие hCRTH2-рецептор под контролем цитомегаловирусного промотора от одного введения экспрессирующего вектора pcDNA5 (Invitrogen), выращивают до состояния

конфлюэнтности в среде DMEM (низкое содержание глюкозы, Gibco),
дополненной 10% фетальной телячьей сыворотки (Biosconcept, Швейцария) в
стандартных условиях культивирования клеток млекопитающих (37°C, в
увлаженной атмосфере 5% CO₂). Клетки высвобождают из чашек для
культивирования с использованием диссоциационного буфера (0,02% ЭДТА в
ФСБ, Gibco) в течение 1 мин и собирают посредством центрифугирования при
200 g при 4°C в течение 5 мин в буфер для анализа (равные части Hank's BSS
(HBSS, Biosconcept) и DMEM (низкое содержание глюкозы, без фенолового
красного, Gibco)). После инкубирования в течение 45 мин (37°C и 5% CO₂) в
присутствии 1 мкМ Fluo-4, 0,04% Pluronic F-127 (оба от Molecular Probes) и 20
мМ HEPES (Gibco) в буфере для анализа, клетки промывают буфером для
анализа и повторно суспендируют в буфере для анализа, а затем высеивают в
384-ячеечные аналитические планшеты (Greiner) – 50000 клеток в 66 мкл на
ячейку, и осаждают посредством центрифугирования.

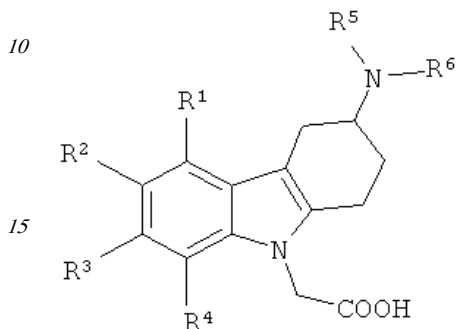
Маточные растворы исследуемых соединений изготавливают с
концентрациями 10 мМ в ДМСО и периодически разбавляют буфером для
анализа до концентраций, необходимых для кривых зависимости доза – эффект
ингибирования. Простагландин D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA) используют в
качестве агониста.

Прибор FLIPR384 (Molecular Devices) эксплуатируют в соответствии с
типовыми инструкциями производителя, добавляя 4 мкл исследуемого
соединения, растворенного при 10 мМ в ДМСО, и предварительно разбавленного
для эксперимента буфером для анализа для получения требуемой конечной
концентрации. Затем добавляют 10 мкл 80 нМ простагландина D₂ (Biomol,
Plymouth Meeting, PA) в буфере для анализа, дополненного 0,8% альбумина
бычьей сыворотки (содержание жирных кислот <0,02%, Sigma) для получения
конечной концентрации 10 нМ и 0,1%, соответственно. Изменения
флуоресценции измеряют до и после добавления исследуемых соединений при
 $\lambda_{ex}=488$ нм и $\lambda_{em}=540$ нм. Пиковые значения эмиссии относительно базового
уровня после добавления простагландина D₂ получают после вычитания базовой
линии. Значения нормируют по верхнему контрольному образцу (исследуемое
соединение не добавляют) после вычитания значения базовой линии (не

добавляют простагландин D₂). Программу XLfit 3.0 (IDBS) используют для аппроксимирования данных на единый центр кривой зависимости «доза-эффект» по уравнению $(A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ и для вычисления значений IC₅₀.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

в которой R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, C₁₋₅-алкил, C₁₋₅-алкоксигруппу, C₂₋₇-алкенил, галоген, нитрогруппу, цианогруппу, гало-C₁₋₆-алкоксигруппу, гало-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилсульфонил или формил,

R⁵ представляет собой водород, C₂₋₇-алкенил, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкил, C₁₋₃-алокси-C₁₋₄-алкил, арил-C₁₋₄-алкил или арилокси-C₁₋₄-алкил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C₁₋₂-алкилендиоксигруппы, C₁₋₄-алкоксигруппы, C₁₋₄-алкила,

галогена, трифторметила и трифторметоксигруппы, и

R⁶ представляет собой арил-C₁₋₃-алокси-C₁₋₃-алкоксикарбонил, арил-C₁₋₃-алкоксикарбонил, арил-C₁₋₃-алкиламинокарбонил, арил-C₁₋₆-алкилкарбонил, арил-C₁₋₃-алокси-C₁₋₃-алкилкарбонил, арилкарбонил-C₁₋₄-алкилкарбонил, арилокси-C₁₋₃-алкилкарбонил, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₃-алкилкарбонил, диарил-C₁₋₃-алкилкарбонил, гетероарил-C₁₋₃-алкилкарбонил, арил-C₃₋₆-циклоалкилкарбонил или R⁷-C₁₋₄-алкилкарбонил, где мостиковая C₁₋₄-алкильная группа дополнительно может быть монозамещена арилом, и

R⁷ представляет собой ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, C₁₋₆-алкиламинокарбонил или арил-C₁₋₃-алкиламинокарбонил,

где арил относится к фенильной или нафтильной группе, которая является незамещенной, моно- или дизамещенной группой, независимо выбранной из C₁₋₂-алкилендиоксигруппы, C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, гало-C₁₋₆-алкила, гало-C₁₋₆-алкоксигруппы, C₁₋₅-алкилтиогруппы и C₁₋₄-алкоксикарбониламиногруппы, и

гетероарил относится к ароматической кольцевой системе, содержащей от 5 до 10 атомов в кольце, где от одного до трех из этих атомов представляют собой

гетероатомы, независимо выбранные из азота, кислорода или серы,

или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

2. Соединение по п.1, где R¹, R³ и R⁴ представляют собой водород, или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^2 представляет собой водород, трифторметил или галоген, или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

4. Соединение по п.1 или 2, где R^5 представляет собой водород, C_{1-3} -алкил; циклопропилметил, 2-метоксиэтил, фенил- C_{2-3} -алкил или феноксипропил, где фенильная группа является незамещенной или монозамещенной группой, выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-4} -алкоксигруппы, C_{1-4} -алкила, галогена, трифторметила и трифторметоксигруппы, или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

5. Соединение по п.1 или 2, где R^5 представляет собой водород, метил, этил или н-пропил, или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

6. Соединение по п.1 или 2, где R^6 представляет собой арил- C_{1-3} -алкоксикарбонил; арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил; арил- C_{1-6} -алкилкарбонил; арил- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкилкарбонил; арилкарбонил- C_{1-4} -алкилкарбонил; арилокси- C_{1-3} -алкилкарбонил; циклоалкил- C_{1-3} -алкилкарбонил; диарил- C_{1-3} -алкилкарбонил; арил- C_{3-6} -циклоалкилкарбонил; или R^7 - C_{1-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{1-4} -алкильная группа дополнительно может быть монозамещена арилом, и R^7 представляет собой ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, C_{1-6} -алкиламинокарбонил или арил- C_{1-3} -алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, гало- C_{1-6} -алкила, гало- C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкилтиогруппы и C_{1-4} -алкоксикарбониламиногруппы, или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

7. Соединение по п.1 или 2, где R^6 представляет собой арил- C_{1-2} -алкоксикарбонил, арил- C_{1-2} -алкиламинокарбонил, арил- C_{1-4} -алкилкарбонил, арилокси- C_{1-2} -алкилкарбонил или диарил- C_{2-3} -алкилкарбонил, или R^7 - C_{2-4} -алкилкарбонил, где мостиковая C_{2-4} -алкильная группа может быть дополнительно монозамещена арилом, и R^7 представляет собой ариламинокарбонил или C_{1-4} -алкиламинокарбонил,

где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C_{1-2} -алкилендиоксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкилсульфонила, галогена, гидроксигруппы, трифторметила и трифторметоксигруппы,

или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

8. Соединение по п.1 или 2, где R^6 представляет собой арил- C_{2-4} -алкилкарбонил, где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C_{1-4} -алкоксигруппы, C_{1-4} -алкила, галогена и трифторметила, или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

9. Соединение по п.5, где R^6 представляет собой арил- C_{2-4} -алкилкарбонил, где арил является незамещенным, моно- или дизамещенным группой, независимо выбранной из C_{1-4} -алкоксигруппы, C_{1-4} -алкила, галогена и трифторметила, или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

10. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

(3S)-[3-(3,3-дифенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-{3-[2-(3-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-{3-[2-(4-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-[6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(4-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{3-[2-(4-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-{3-[2-(2-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(4-оксо-4-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{3-[2-(4-хлорфенил)ацетил]этиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-[6-фтор-3-(2-п-толилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[метил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(3-1H-индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-бензо[1,3]диоксол-5-илпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[этил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[2-(4-хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(2,3-дифенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[6-фтор-3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(3,4-дифторфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[3-(2-бензилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[3-(2-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9H-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[пропил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(2-бензилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-(3-бензилоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3R)-{6-фтор-3-[2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-{3-[3-(4-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[4-(4-бромфенил)-4-оксобутириламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(3-{[2-(4-хлорфенил)ацетил]пропиониламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3R)-(3-фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3R)-{3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-(6-фтор-3-фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[3-(2-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-1Н-бензоимидазол-2-илпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[3-(4-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(2-п-толилоксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[6-фтор-3-(2-п-толилацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-{3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-[3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(3-п-толилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-(3-бензилоксикарбониламино-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(2-п-толилацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[3-(3-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-[3-(2-бензилоксиэтоксикарбониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(3-нафталин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[4-(4-метансульфонилфенил)-4-оксобутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(3-{[2-(4-хлорфенил)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[3-(4-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-[3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-{3-[2-(4-хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-[6-фтор-3-(3-п-толилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-{6-фтор-3-[3-(4-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[2-(3-трифторметилфенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-{3-[2-(3-хлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3R)-{3-[2-(3,4-дихлорфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(2-бензилоксиэтоксикарбониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(2-феноксиацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(2-тиофен-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-(3-фенилацетиламино-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-бензилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{3-[2-(4-трет-бутилфенил)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-[6-фтор-3-(3-пиридин-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[3-(3-бензилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-{6-фтор-3-[2-(4-трифторметилфенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-циклопентилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[3-(2-тиофен-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3-бензилоксикарбониламино-8-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты и

(3R)-[3-(3-циклопентилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

(3R)-[3-(3-Бензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-Бензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-Фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[3-(3-Бензилуреидо)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-Бензилуреидо)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3R)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3R)-(3-Бензилоксикарбониламино-8-бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-8-бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3R)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-винил-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3R)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-6-фтор-8-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-Бензилоксикарбониламино-7-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(8-Аллил-3-бензилоксикарбониламино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3R)-(3-Бензилоксикарбониламино-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2,4-Диметоксифенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-(3-нафталин-1-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

5 (3R)-{6-Фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

10 (3R)-{6-Фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

15 (3R)-{6-Фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

20 (3R)-{6-Фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

25 (3R)-{6-Фтор-3-[2-(3-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[2-(3-метоксифенил)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

30 (3S)-{6-Фтор-3-[2-(2-метилфенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2,5-Диметоксифенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-трифторметилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

35 (3S)-{3-[3-(2,6-Дихлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2,5-Бистрифторметилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

40 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-метилсульфанилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-йодфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

45 (3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-изопропилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-трифторметилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

50 (3S)-{3-[3-(2,4-Дихлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(3,5-Бистрифторметилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(4-Этилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-йодфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(4-метансульфонилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2,3-Диметоксифенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2-Бромфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-трифторметоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2,4-Диметилфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(3-Бромфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(3-трет-Бутоксикарбониламинофенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(S)-3-(4-фторфенил)-2-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(S)-3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(2-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{(2RS)-2-[(4-фторфенилкарбамоил)метил]-3-фенилпропиониламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{3-[(2RS)-2-Бензил-3,3-диметилбутириламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[3-(3-фторфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(2R)-2-метил-3-фенилпропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(2,2-Диметил-3-фенилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-Фтор-3-(3-метил-3-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(3S)-3-фенилбутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(2-Бензилоксиацетиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-Фтор-3-(4-фенилбутириламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

5 {8-Хлор-6-фтор-3-[3-(3-метилфенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-гидроксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

10 [8-Хлор-6-фтор-3-(3-фенилпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

{8-Хлор-6-фтор-3-[3-(2-метоксифенил)пропиониламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

15 {8-Хлор-3-[3-(3-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

[8-Хлор-6-фтор-3-(3-7Н-индол-3-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

20 {8-Хлор-3-[2-(2-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

{8-Хлор-6-фтор-3-[2-(2-метилфенил)оксиацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

[3-(3-Бензо[1,3]диоксол-5-илпропиониламино)-8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

25 {8-Хлор-6-фтор-3-[2-(3-метоксифенокси)ацетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

{8-Хлор-3-[2-(3-хлорфенокси)ацетиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

30 {8-Хлор-3-[3-(2-хлорфенил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

[8-Хлор-6-фтор-3-(2-индан-2-илацетиламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

35 (3S)-[6-Фтор-3-(1-метил-3-фенетилуреидо)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(2-Хлорбензил)-1-метилуреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

40 (3S)-[3-(3-Бензил-1-метилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(Бензилоксикарбонилметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

{(3S)-3-[(2-Хлорбензилоксикарбонил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

45 (3S)-(6-Фтор-3-{[2-(4-метоксифенил)ацетил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{метил[2-(4-метилфенил)ацетил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

50 (3S)-(6-Фтор-3-{[2-(2-метоксифенил)ацетил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(2-индан-2-илацетил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(3-{[2-(3-Хлорфенил)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{ метил[2-(3-метилфенил)ацетил]амино }-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

5 (3S)-(6-Фтор-3-{ [2-(3-метоксифенил)ацетил]метиламино }-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-{[2-(2-Хлорфенокси)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

10 (3S)-(3-{[2-(4-Хлорфенокси)ацетил]метиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{[3-(3-метоксифенил)пропионил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

15 (3S)-(6-Фтор-3-{ метил[2-(2-метилфенил)ацетил]амино }-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{3-[(3,3-Дифенилпропионил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

20 (3S)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]метиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(3-7Н-индол-3-илпропионил)метиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[(2-Бензилоксиацетил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

25 (3S)-{3-[(2,3-Дифенилпропионил)метиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)пропионил]-(3-фенилпропил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

30 (3S)-{3-[3-Бензил(1-циклопропилметил)уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[3-(Бензилоксикарбонилциклопропилметиламино)-6-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

35 (3S)-{3-[Циклопропилметил(3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[Циклопропилметил((S)-2-метил-3-фенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

40 (3S)-(3-{ Циклопропилметил[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино }-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(3-{[2-(3-Хлорфенокси)ацетил]циклопропилметиламино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{3-[Циклопропилметил(3,3-дифенилпропионил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

45 (3S)-{3-[Циклопропилметил(2-нафталин-1-илацетил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(3-{ Бензилоксикарбонил[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино }-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

50 (3S)-(6-Фтор-3-{(3-фенилпропионил)-[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино }-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]-[2-(4-трифторметилфенокси)этил]амино }-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(2-феноксиэтил)-(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(S)-2-метил-3-фенилпропионил]-(2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

5 (3S)-{6-Фтор-3-[[3-(2-метоксифенил)пропионил]-(2-феноксиэтил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-Бензил-1-(2-метоксиэтил)уреидо]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

10 (3S)-{3-[Бензилоксикарбонил(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(2-метоксиэтил)-(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

15 (3S)-{6-Фтор-3-[(2-метоксиэтил)-((S)-2-метил-3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{(2-метоксиэтил)-[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

20 (3S)-{3-[[2-(3-Хлорфенокси)ацетил]-(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[(3,3-Дифенилпропионил)-(2-метоксиэтил)амино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(2-метоксиэтил)-(2-нафталин-1-илацетил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

25 (3S)-(6-Фтор-3-{[(2S)-2-метил-3-фенилпропионил]фенетиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]фенетиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

30 (3S)-{6-Фтор-3-[(2-нафталин-1-илацетил)фенетиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[фенетил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

35 (3S)-[3-(3-Бензил-1-нафталин-1-илметилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(Бензилоксикарбонилнафталин-1-илметиламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

40 (3S)-{6-Фтор-3-[нафталин-1-илметил(3-фенилпропионил)амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{6-Фтор-3-[(S)-2-метил-3-фенилпропионил]нафталин-1-илметиламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-(6-Фтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пропионил]нафталин-1-илметиламино}-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

45 (3S)-{3-[(3,3-Дифенилпропионил)нафталин-1-илметиламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[(RS)-2-Бензил-3-(2-метилфенил)карбамоилпропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

50 (3S)-{3-[(RS)-2-Бензил-3-(3-метоксифенилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[(RS)-2-Бензил-3-(4-хлорфенилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-{3-[(RS)-2-Бензил-3-(4-фторбензилкарбамоил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

[(3S)-3-((RS)-2-Бензил-3-пропионилкарбамоилпропиониламино)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-Фтор-3-(3-тиофен-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-{3-[3-(3-Хлоризоксазол-5-ил)пропиониламино]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил}уксусной кислоты,

(3S)-[6-Фтор-3-(3-пиримидин-2-илпропиониламино)-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[6-Фтор-3-[3-фенил-4-([1,3,4]тиадиазол-2-илкарбамоил)бутириламино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(1,3-Дибензилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты,

(3S)-[3-(3-Бензил-1-циклогексилметилуреидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил]уксусной кислоты и

(3S)-(3-{Циклогексилметил[3-(2-метоксифенил)пропионил]амино}-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусной кислоты,

или фармацевтически приемлемая соль данного соединения.

12. Фармацевтическая композиция, проявляющая антагонистическую активность в отношении hCRTN-2 рецептора, содержащая соединение по одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, проявляющие антагонистическую активность в отношении hCRTN-2 рецептора, для применения в качестве лекарственного средства.

14. Применение соединения по одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, проявляющего антагонистическую активность в отношении hCRTN-2 рецептора.