

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 761 903**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2015 PCT/US2015/057077**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16065236**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015 E 15790408 (7)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3209651**

(54) Título: **Derivados de carbazol**

(30) Prioridad:

24.10.2014 US 201462068234 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

AHMAD, SALEEM;
BATT, DOUGLAS G.;
LIU, QINGJIE;
MACOR, JOHN E.;
TINO, JOSEPH A.;
WATTERSON, SCOTT HUNTER;
NAIR, SATHEESH KESAVAN y
MAISHAL, TARUN KUMAR

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 761 903 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de carbazol

- 5 La presente invención generalmente se refiere a compuestos tricíclicos útiles como inhibidores de cinasas, incluida la modulación de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) y otras cinasas de la familia Tec como Itk. En el presente documento se proporcionan compuestos tricíclicos, composiciones que comprenden dichos compuestos, y métodos de su uso. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasas y métodos para inhibir la actividad de las cinasas, incluyendo Btk y otras cinasas de la familia Tec como Itk, en un mamífero.
- 10

Las proteínas cinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. Btk es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas y es un regulador del desarrollo temprano de linfocitos B, así como de la activación de linfocitos B maduros, la señalización y la supervivencia.

- 15
- La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) conduce a una amplia gama de salidas biológicas, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo del linfocito B. La magnitud y la duración de las señales BCR deben regularse con precisión. La señalización anómala mediada por BCR puede causar la activación desregulada de los linfocitos B y/o a la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de Btk en humanos produce agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de linfocitos B, producción disminuida de inmunoglobulina, respuestas inmunes independientes de linfocitos T comprometidos y la atenuación marcada de la señal sostenida de calcio tras la estimulación con BCR.
- 20

- 25
- La evidencia del papel de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias se han establecido en modelos de ratones con deficiencia de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos convencionales de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha demostrado que la deficiencia de Btk produce una mejora notable de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk también son resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y son menos susceptibles a la artritis inducida por estafilococos.
- 30

- 30
- Una gran cantidad de evidencia respalda el papel de los linfocitos B y el sistema inmunológico humorar en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos a base de proteínas como RITUXAN®, desarrollado para agotar los linfocitos B, representan un enfoque importante para el tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Debido al papel de Btk en la activación de los linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por linfocitos B (tal como la producción de autoanticuerpos).
- 35

- 40
- Btk también se expresa en mastocitos y monocitos y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones se asocia con una activación alterada de los mastocitos mediada por IgE (disminución marcada de TNF-alfa y otras liberaciones inflamatorias de citocinas), y la deficiencia de Btk en humanos se asocia con una producción de TNF-alfa muy reducida por los monocitos activados.

- 45
- Por consiguiente, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que incluyen, pero sin limitación: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de la aglutinina de frío y calor, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.
- 50

- 50
- Además, se ha documentado que Btk desempeña un papel en el control de la supervivencia de los linfocitos B en ciertos tipos de cáncer de linfocitos B. Por ejemplo, se ha demostrado que Btk es importante para la supervivencia de las células de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B positivos para BCR-Abl. Por lo tanto, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil para el tratamiento del linfoma de linfocitos B y la leucemia.
- 55

- 55
- Un compuesto que inhibe una enzima al reaccionar con la enzima para formar un enlace covalente puede ofrecer ventajas sobre un compuesto que no forma dicho enlace covalente. (Véase, por ejemplo, Liu, Q. et al., *Chem. Biol.*, 20:146 (2013); Barf, T. et al., *J. Med. Chem.*, 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. et al., *Expert Opin. Drug Discov.*, 7:561 (2012); y Garuti, L. et al., *Curr. Med. Chem.*, 18:2981 (2011); y las referencias citadas en los anteriores). Un compuesto que no forma un enlace covalente puede disociarse de la enzima, liberando la enzima de la inhibición resultante de su unión. Dicha inhibición reversible puede requerir una concentración relativamente alta y continua del compuesto inhibidor para conducir el equilibrio de unión hacia una ocupación enzimática suficiente por parte del inhibidor para lograr una inhibición enzimática útil. Una concentración más alta del compuesto podría requerir la administración de una dosis más alta del compuesto a un mamífero que necesite dicha inhibición, y a una concentración más alta, el inhibidor podría tener efectos no deseados debido a la inhibición de otras enzimas no dirigidas. Tal inhibición fuera de la diana podría incluir toxicidad. Además, se puede requerir una dosificación más frecuente ya que el compuesto
- 60
- 65

inhibidor, después de la disociación de la enzima diana, puede ser eliminado del cuerpo por el metabolismo y/o eliminación, reduciendo la concentración disponible para lograr la inhibición de la enzima diana.

- Por el contrario, un inhibidor que forma un enlace covalente con su enzima diana inhibe irreversiblemente la enzima.
- 5 La inhibición irreversible resultaría de una disociación lenta o insignificante del inhibidor, ya que tal disociación requeriría romper un enlace covalente. Si la afinidad de dicho inhibidor covalente por su enzima diana es suficientemente grande en relación con las afinidades por otras enzimas fuera de la diana, una concentración significativamente menor del inhibidor puede dar como resultado una inhibición útil en relación con una concentración requerida para la inhibición reversible. La concentración más baja podría reducir la probabilidad de inhibición no deseada fuera de la diana y la posible toxicidad. Asimismo, dado que el inhibidor covalente puede unirse esencialmente de manera irreversible a la enzima diana, la concentración libre (no unida) del inhibidor puede llegar a ser extremadamente baja ya que el inhibidor no unido se elimina del cuerpo por metabolismo y/o eliminación, incluso mientras se mantiene la inhibición enzimática útil. Esto puede reducir la probabilidad de efectos no deseados. Además, ya que la enzima puede ser inhibida de manera irreversible, puede ser necesaria una dosificación menos frecuente para lograr una inhibición útil.

- Ciertos grupos funcionales reactivos pueden unirse a un compuesto con buena afinidad por la enzima diana, lo que permitirá la formación de un enlace covalente con un grupo funcional en la enzima diana. Por ejemplo, un grupo electrófilo como un grupo vinílico o acetilénico unido a un grupo que retira electrones como una cetona, amida, sulfona, sulfonamida, o un anillo heterocíclico que retira electrones, como un anillo de piridilo, puede reaccionar con un grupo nucleófilo presente en la enzima diana, tal como el grupo tiol o tiolato de un resto de cisteína, para formar un enlace covalente. Tal reacción puede ser esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas normales. Para que se logre tal reacción, el compuesto inhibidor debe unirse a la enzima diana y presentar el grupo electrofílico unido en una orientación espacial correcta para permitir una interacción favorable con el nucleófilo atacante. Si la orientación no es correcta, el enlace covalente puede no formarse fácilmente, y la inhibición irreversible deseada puede no lograrse. En este caso, el compuesto se comportaría como un inhibidor reversible y los beneficios de la inhibición irreversible pueden no realizarse. Asimismo, si la orientación del electrófilo sobre el inhibidor unido no es adecuada para la reacción con el grupo nucleófilo de la enzima diana, el inhibidor será capaz de disociarse de la enzima diana, dando como resultado una mayor concentración del inhibidor y una mayor probabilidad de que el grupo electrofílico reactivo pueda reaccionar con otros nucleófilos no diana y causar efectos no deseados, como toxicidad.

- Las patentes de los Estados Unidos Nos. 8.084.620 y 8.685.969 desvelan compuestos de carboxamida tricíclicos útiles como inhibidores de cinasas, incluyendo la modulación de Btk y otras cinasas de la familia Tec.
- 35 El documento WO2014/210085 desvela compuestos de tetrahidrocarbazol y carbazol carboxamida sustituidos útiles como inhibidores de cinasas.

- El documento WO2014/210087 desvela compuestos de carbazol carboxamida útiles como inhibidores de cinasas.
- 40 El documento WO2016/065222 desvela compuestos tricíclicos útiles como inhibidores de cinasas.

- En vista de las numerosas afecciones que se contemplan para beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de las proteínas cinasas, es evidente de inmediato que los nuevos compuestos capaces de modular las proteínas cinasas como Btk y los métodos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.

- 50 Todavía existe la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de Btk. Además, todavía permanece la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de Btk que puedan administrarse a dosis más bajas o que sean eficaces a concentraciones más bajas. Además, todavía permanece la necesidad de compuestos que tengan una combinación de potencia mejorada como inhibidores de Btk y potencia mejorada en el ensayo Ramos FLIPR.

- Los solicitantes han descubierto compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de Btk. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad deseable, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

55 Sumario de la invención

- La presente invención proporciona compuestos tricíclicos, que son útiles como inhibidores de Btk y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

- 60 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (IIa) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65 La presente invención también proporciona un método para inhibir la actividad de Btk que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de fórmula (IIa).

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIa) para su uso en el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIa) para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIa) para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con actividad de Btk.

10 También se divultan procesos e intermedios para fabricar los compuestos de fórmula (I).

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIa) para su uso en terapia.

15 También se divulga el uso de los compuestos de fórmula (IIa) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones relacionadas con Btk, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

20 También se divulga el uso de los compuestos de fórmula (IIa) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

25 Los compuestos de fórmula (IIa) y las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (IIa) pueden usarse para tratar, prevenir o curar diversas afecciones relacionadas con Btk. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o retardar el avance de enfermedades o trastornos en diversas áreas terapéuticas, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

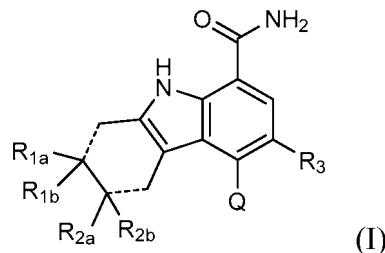
30 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

La FIG. 1 muestra la estereoquímica absoluta del solvato del ácido diacético del intermedio 13.

35 **Descripción detallada**

El segundo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

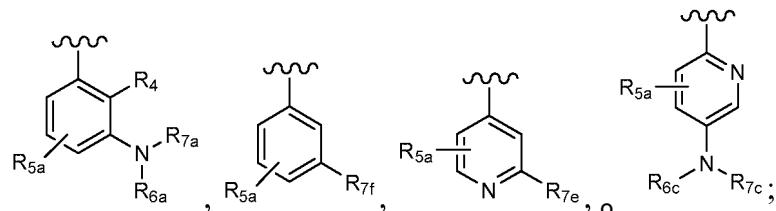


40

o una de sus sales, en donde:

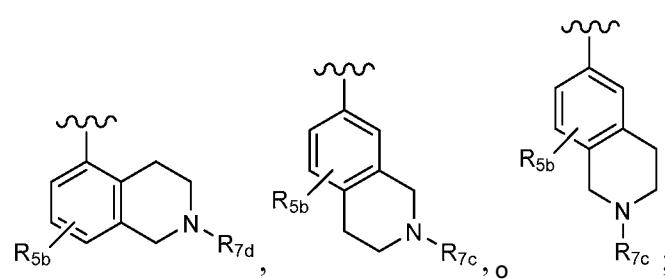
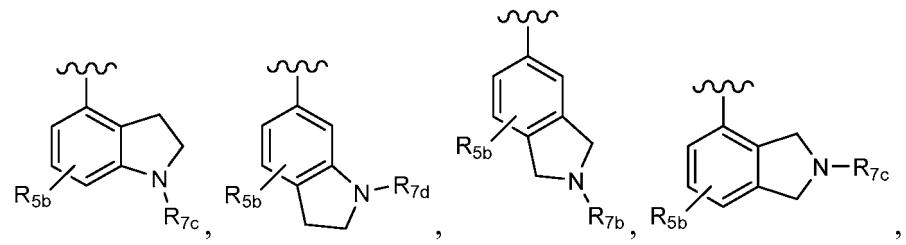
45 las dos líneas de puntos representan o dos enlaces sencillos o dos enlaces dobles y R_{1b} y R_{2b} están presentes solamente si dichas dos líneas de puntos son dos enlaces sencillos;
Q es:

(i)

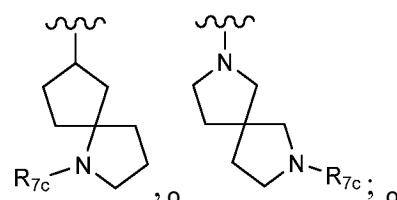
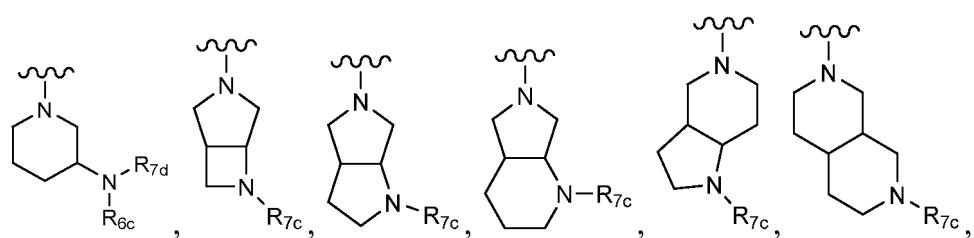
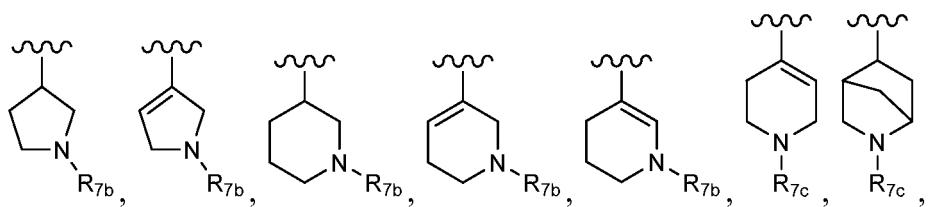


50

(ii)

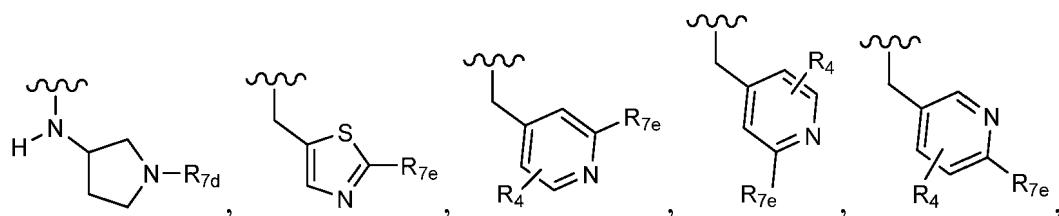


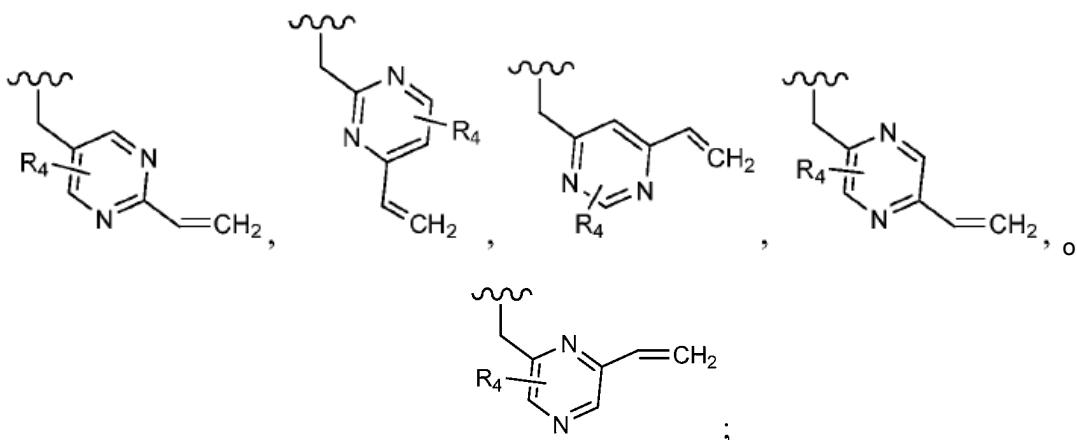
(iii)



15

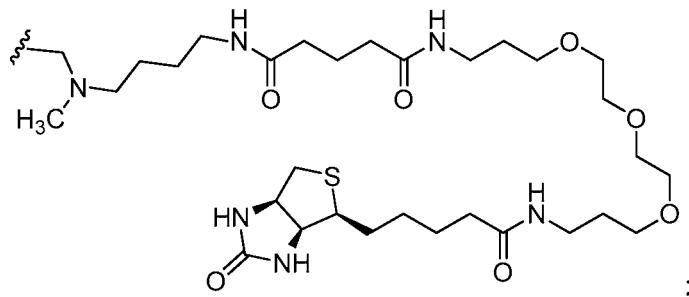
(iv)



R_{1a} es:

5

- (i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(morpholinilo), -C(O)(piperazinilo) o -C(O)(methylpiperazinilo); o
(ii)



10

R_{1b}, cuando está presente, es H o -CH₃, con la condición de que si R_{1a} es H entonces R_{1b} también es H; R_{2a} es H, F o Cl, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;

R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a};

15

R₃ es H, F o Cl;

R₄ es H, F, Cl o -CH₃;

R_{5a} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;

R_{5b} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;

R_{6a} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

20

R_{6c} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁), -C(O)C≡CR₁₂ o -S(O)₂CH=CH₂;

R_{7b} es -C(O)CH=CH₂;

R_{7c} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₂;

R_{7d} es -CN, -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₃;

25

R_{7e} es -CH=CH₂ o -C≡CR₁₃;

R_{7f} es pirrolidinilo sustituido con R_{7c}, -CH=CHC(O)(morpholinilo) o -CH=CHC(O)(pirrolidinilo);

R_{8a} es H o -CH₃;

R_{8b} es H o -CH₃;

R₉ es alquilo C₁₋₄;

30

R_{10a} y R_{10b} son independientemente H o -CH₃;

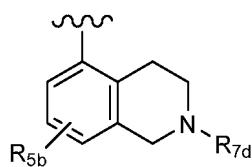
R₁₁ es H o -CH₃;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo y

R₁₃ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo;

35 con las condiciones de que:

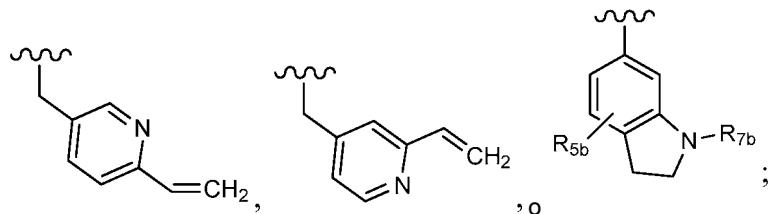
(a) si Q es



y R_{7d} es -CN o -C(O)CH=CH₂, entonces R₃ es H y
(b) si las líneas de puntos representan dos enlaces sencillos, entonces:

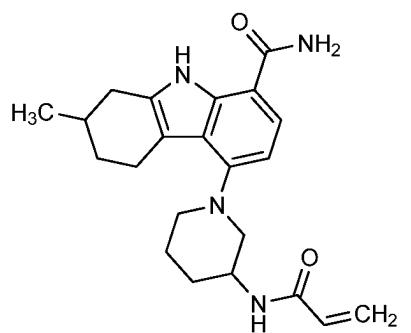
5

(i) Q no es

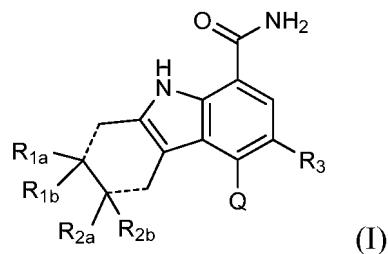


10

(ii) R₁₁, si está presente, es H y
(iii) el compuesto de fórmula (I) no es:



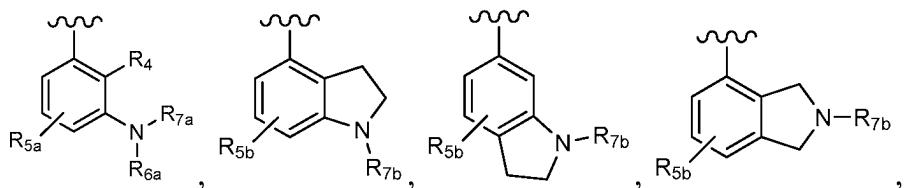
15 El segundo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



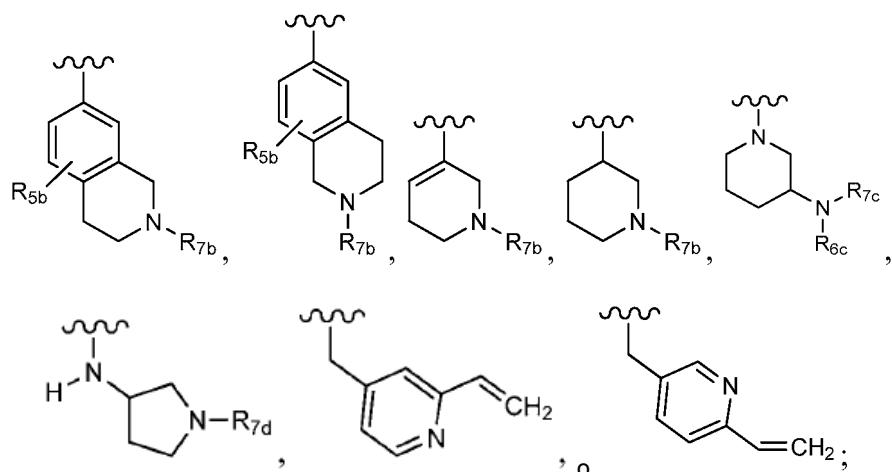
o una de sus sales, en donde:

20

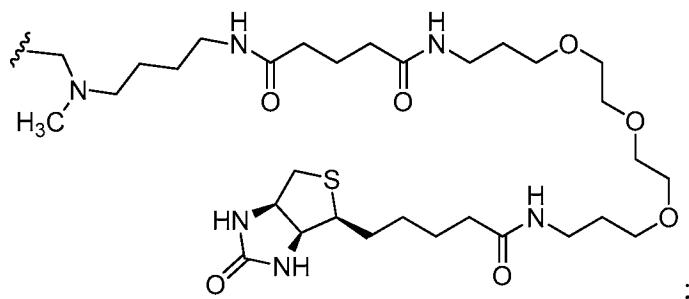
las dos líneas de puntos representan los dos enlaces sencillos o los dos enlaces dobles; y R_{1b} y R_{2b} están presentes solamente si dichas dos líneas de puntos son dos enlaces sencillos;
Q es:



25

5 R_{1a} es:

- (i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉ o -C(O)NR_{10a}R_{10b}; o
(ii)



10

R_{1b}, cuando está presente, es H o -CH₃, con la condición de que si R_{1a} es H entonces R_{1b} también es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;

R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a};

15

R₃ es H, F o Cl;

R₄ es H, F, Cl o -CH₃;

R_{5a} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;

R_{5b} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;

R_{6a} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

20

R_{6c} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁), -C(O)C≡CR₁₂ o -S(O)₂CH=CH₂;

R_{7b} es -C(O)CH=CH₂;

R_{7c} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₂;

R_{7d} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₃;

25

R_{8a} es H o -CH₃;

R_{8b} es H o -CH₃;

R₉ es alquilo C₁₋₄;

R_{10a} y R_{10b} son independientemente H o -CH₃;

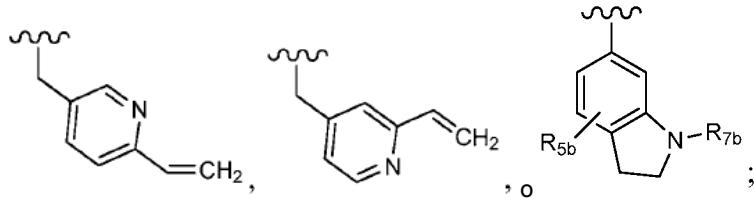
R₁₁ es H o -CH₃;

30

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo; y R₁₃ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo;

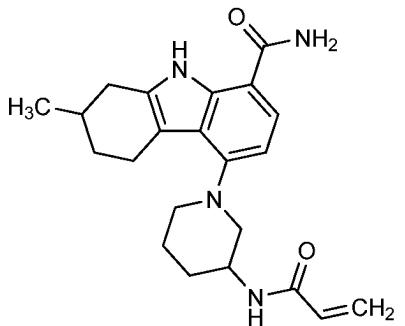
con la condición de que si las líneas de puntos representan dos enlaces sencillos, entonces:

- (i) Q no es



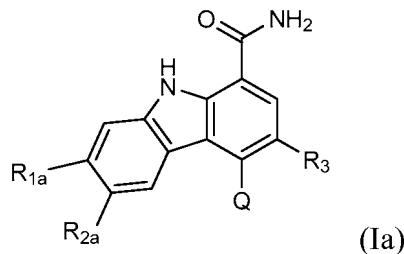
35

- (ii) R_{11} , si está presente, es H y
 (iii) el compuesto de fórmula (I) no es



5

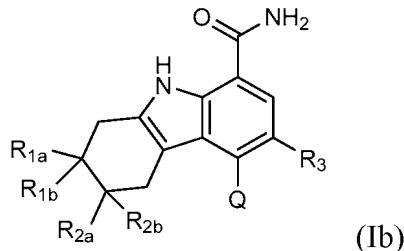
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde las dos líneas de puntos representan dos enlaces dobles. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de la fórmula (Ia):



10

en donde Q, R_{1a} , R_{2a} y R_3 se definen en el primer aspecto. También se incluyen en esta realización compuestos en los que Q, R_{1a} , R_{2a} y R_3 se definen en el segundo aspecto.

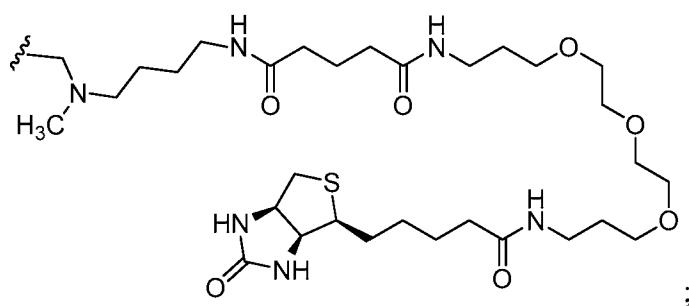
- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de la fórmula (Ib):



- 20 en donde Q, R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} y R_3 se definen en el primer aspecto. También se incluyen en esta realización compuestos en los que Q, R_{1a} , R_{2a} y R_3 se definen en el segundo aspecto. Los compuestos de tetrahidrocarbazol representados por la fórmula (Ib), en donde R_{1a} es distinto de H, también tienen un centro quiral en el átomo de carbono al cual R_{1a} está unido y por lo tanto pueden existir como isómeros S- y R- en este centro quiral. Estos isómeros son separables y estables. Una realización proporciona dichos compuestos de fórmula (Ib) con el carbono del centro quiral al cual R_{1a} está unido como el isómero S-. Una realización proporciona dichos compuestos de fórmula (Ib) con el carbono del centro quiral al que R_{1a} está unido como el isómero R-.
- 25

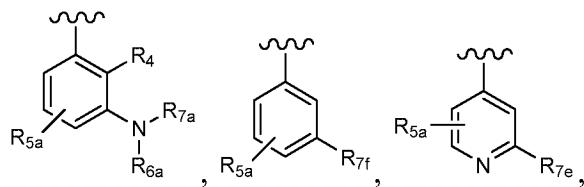
- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(morfolinilo), -C(O)(piperazinilo) o -C(O)(metilpiperazinilo); y Q, R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{8a} , R_{8b} , R_9 , R_{10a} y R_{10b} se definen en el primer aspecto. En el presente documento, los compuestos de esta realización se denominan compuestos de fórmula (IIa). Se incluyen en esta realización los compuestos en los que R_{1a} es H, -CN, -CH₃, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉ o -C(O)NR_{10a}R_{10b}.

- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_{1a} es:

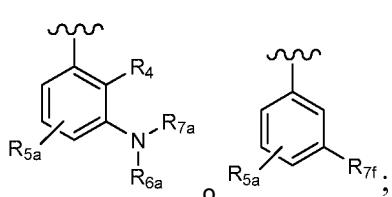


y Q, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b} y R₃ se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En el presente documento, los compuestos de esta realización se denominan compuestos de fórmula (IIb).

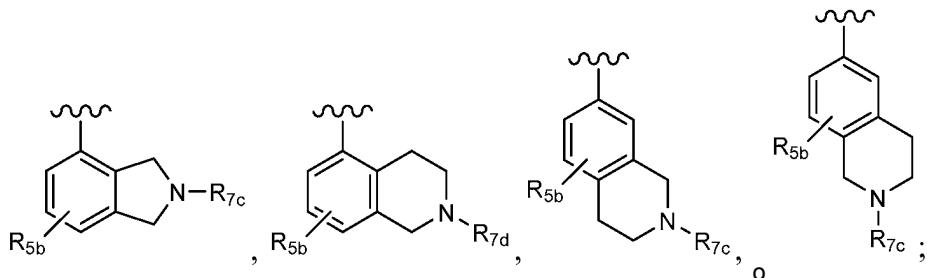
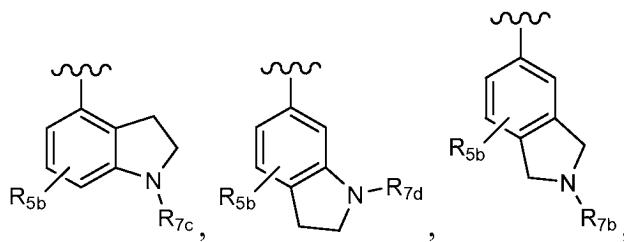
- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde R_{6a} es H o -CH₃; R_{6c} es H o -CH₃; R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁) o -S(O)₂CH=CH₂; R₁₃ es H; y Q, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃ y R₁₁ se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto.
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



- 15 o
-
- y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{6c}, R_{7a}, R_{7c}, R_{7e} y R_{7f} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. En la realización se incluyen compuestos en los que R_{1a} es H, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂ o -NHCH(CH₃)₂; R_{1b} es H o -CH₃; R_{2a} es H; R₃ es H, F o Cl; R₄ es H o -CH₃; R_{5a} es H o -CH₃; R_{6a} es H o -CH₃; R_{6c} es H o -CH₃; R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁) o -S(O)₂CH=CH₂; R_{7c} es -C(O)CH=CH₂; R_{7e} es -C=CH₂; R_{7f} es pirrolidinilo sustituido con R_{7c}, -CH=CHC(O)(morpholinilo) o -CH=CHC(O)(pirrolidinilo) y R₁₁ es H o -CH₃.
- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es

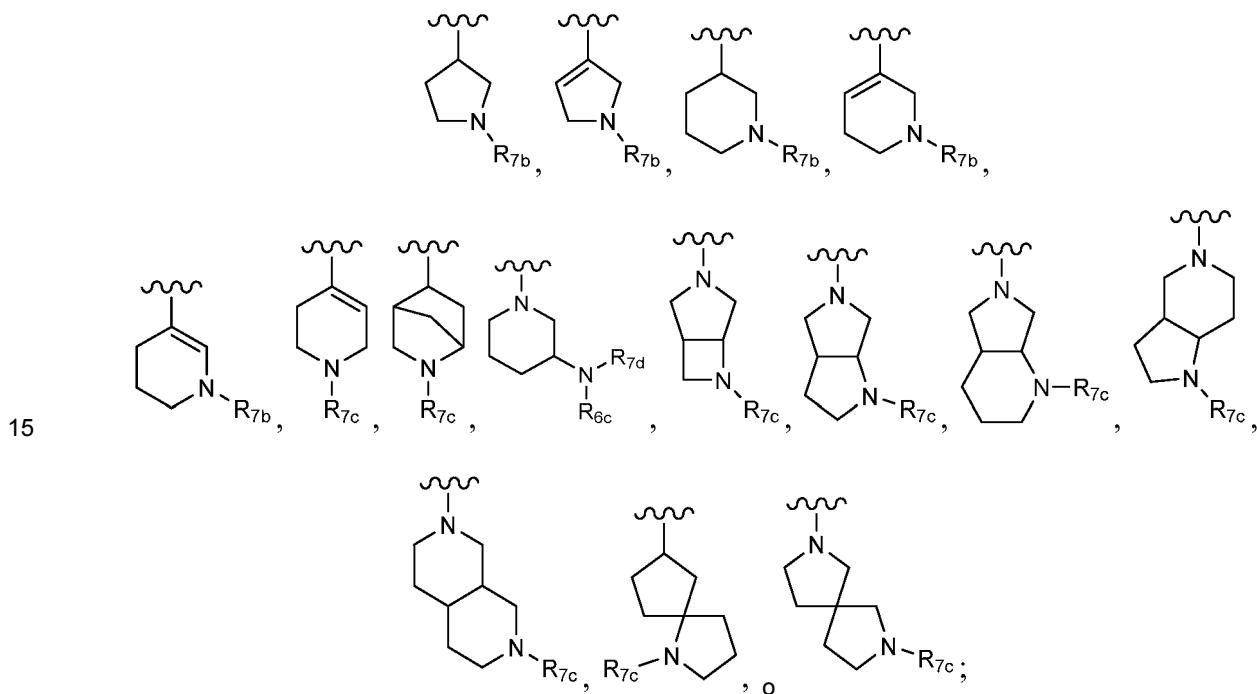


- 25 y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{6a}, R_{7a} y R_{7f} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En la realización se incluyen compuestos en los que R_{1a} es H, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂ o -NHCH(CH₃)₂; R_{1b} es H o -CH₃; R_{2a} es H; R₃ es H, F o Cl; R₄ es H o -CH₃; R_{5a} es H o -CH₃; R_{6a} es H o -CH₃; R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁) o -S(O)₂CH=CH₂; R_{7c} es -C(O)CH=CH₂; R_{7f} es pirrolidinilo sustituido con R_{7c}, -CH=CHC(O)(morpholinilo) o -CH=CHC(O)(pirrolidinilo) y R₁₁ es H o -CH₃.
- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es
- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



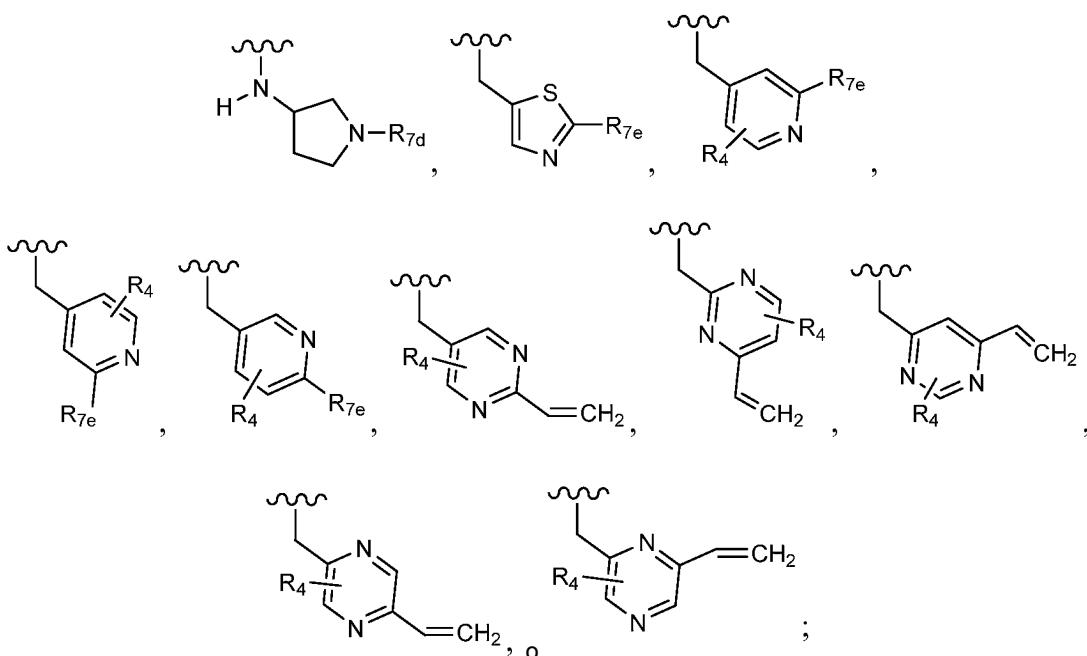
5 y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{5b} , R_{7b} , R_{7c} y R_{7d} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En la realización se incluyen compuestos en los que R_{1a} es H, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ o $-C(O)(morfolinilo)$; R_{1b} es H; R_{2a} es H; R_3 es H o F; R_{7b} es $-C(O)CH=CH_2$; R_{7c} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CR_{12}$; R_{7d} es $-CN$, $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CR_{13}$; R_{12} es $-CH_3$ y R_{13} es $-CH_3$.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



15 y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{5b} , R_{7b} , R_{7c} y R_{7d} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En la realización se incluyen compuestos en los que R_{1a} es H, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$, $-CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH$, $-C(O)NR_{10a}R_{10b}$ o $-C(O)(metylpirazinilo)$; R_{1b} es H; R_{2a} es H, F o Cl; R_{2b} es H, F o Cl; R_3 es H, F o Cl; R_{6c} es H; R_{7b} es $-C(O)CH=CH_2$; R_{7c} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CCH_3$; R_{7d} es $-CN$, $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CR_{13}$; R_{13} es $-CH_3$ o ciclopropilo.

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es

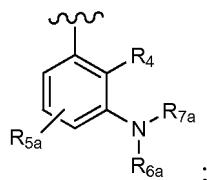


5

y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 , R_{7d} y R_{7e} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En la realización se incluyen compuestos en los que R_{1a} es H, - CF_3 , - $CR_{8a}R_{8b}OH$, - $C(O)NR_{10a}R_{10b}$ o - $C(O)metilpiperazinilo$; R_{1b} es H; R_{2a} es H; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o - CH_3 ; R_{7d} es - CN , - $C(O)CH=CH_2$ o - $C(O)C\equiv CH$ y R_{7e} es - $CH=CH_2$ o - $C\equiv CCH_3$.

10

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es

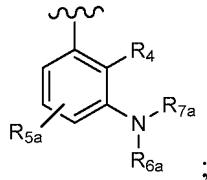


15

y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 , R_{5a} , R_{6a} y R_{7a} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En la realización se incluyen compuestos en los que R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH₂ o -C(O)N(CH₃)₂; R_{2a} es H; R_{2b} es H; R_{5a} es H, F, -OCH₃ u -OCF₃; R_{6a} es H o -CH₃ y R_{7a} es -C(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₃ o -S(O)₂CH=CH₂.

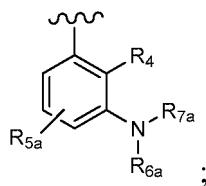
20

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (la) o una sal del mismo, en donde Q es



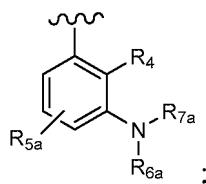
25 y R_{1a} , R_{2a} , R_3 , R_4 , R_{5a} , R_{6a} y R_{7a} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_{1a} es $-CN$, $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH(OH)CH_2OH$; R_{2a} es H ; R_4 es H o $-CH_3$; R_{5a} es H ; R_{6a} es H o $-CH_3$ y R_{7a} es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



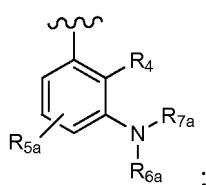
5 y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 , R_{5a} , R_{6a} y R_{7a} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos en los que R_{1a} es H, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(O)NH_2$ o $-C(O)N(CH_3)_2$; R_{2a} es H; R_{2b} es H; R_3 es H, F o Cl; R_{5a} es F, $-OCH_3$ u $-OCF_3$; R_{6a} es H o $-CH_3$ y R_{7a} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (lb) o una sal del mismo, en donde Q es

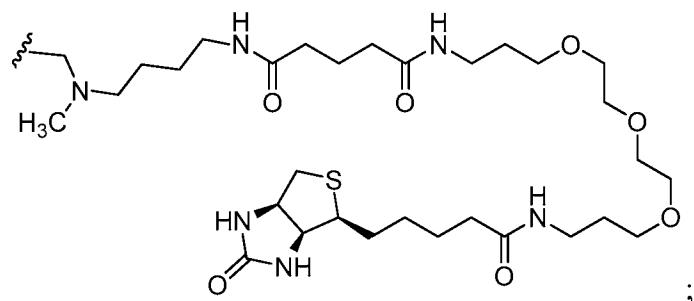


10 R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH o -NHR₉; R_{2a} es H; R₃ es H, F o Cl; R₃ es H, F o Cl; R₄ es H, F, Cl o -CH₃; R_{5a} es H, F, Cl o -OCH₃; R_{6a} es H, -CH₃ o ciclopropilo; R_{7a} es -C(O)CH=CH₂ o -S(O)₂CH=CH₂; R_{8a} es H o -CH₃; R_{8b} es H o -CH₃ y R₉ es alquilo C₂₋₃.

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es

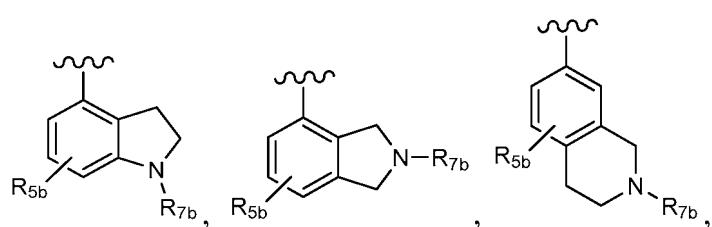


20 R_{1a} es:

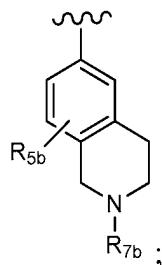


25 y R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 , R_{5a} , R_{6a} y R_{7a} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es

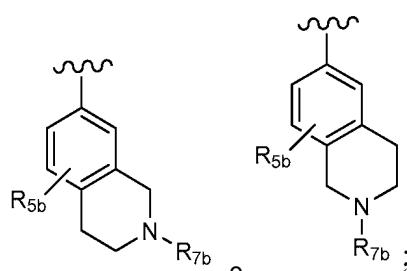


30



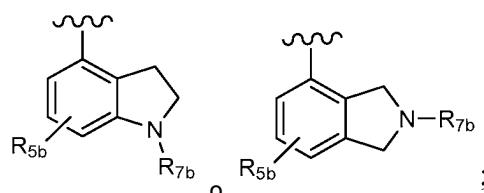
5 y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{5b} y R_{7b} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos en los que R_{1a} es H, -CF₃ o -C(CH₃)₂OH; R₃ es F y R_{5b} es H.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



10 R_{1a} es H, -CF₃ o -C(CH₃)₂OH; y R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{5b} y R_{7b} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R₃ es H o F y R_{5b} es H.

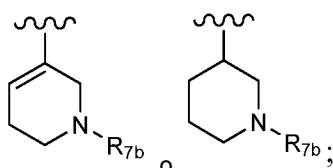
15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



20 y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{5b} y R_{7b} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En esta realización se incluyen compuestos en los que R_{5b} es H. También se incluyen en esta realización compuestos de fórmula (Ia) en los que R₃ es H o F y R_{5b} es H.

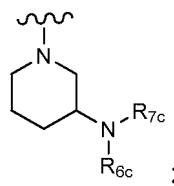
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es

25



30 y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃ y R_{7b} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos de fórmula (Ia) en los que R₃ es H o F.

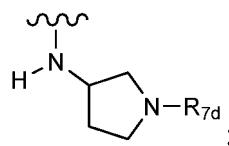
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



5 y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{6c} y R_{7c} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R_{6c} es H y R_{7c} es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C=CCH_3$ o $-C(O)C\equiv C$ (ciclopropilo). También se incluyen en esta realización compuestos de fórmula (Ib) en los que R_3 es F; R_{6c} es H y R_{7c} es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CCH_3$ o $-C(O)C\equiv C$ (ciclopropilo).

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es

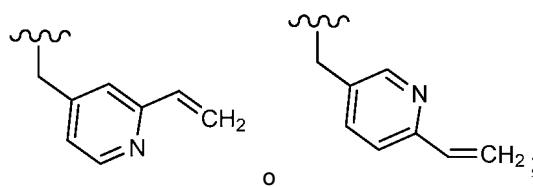
10



15 y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 y R_{7d} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_{1a} es H o $-CF_3$ y R_{7d} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CH$. En esta realización también están incluidos compuestos de fórmula (Ib) en los que R_{1a} es H o $-CF_3$; R_{1b} es H; R_{2a} es H; R_{2b} es H y R_{7d} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CH$.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde Q es

20



y R_{1a} , R_{2a} y R_3 se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. En esta realización se incluyen compuestos en los que R_3 es H o F. También se incluyen compuestos en los que R_{1a} es H y R_{2a} es H.

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (la) o una sal del mismo, en donde Q es

2

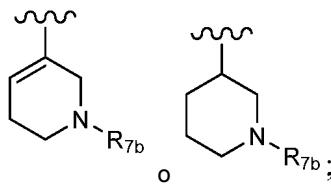


R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH o -NHR₉; R_{2a} es H; R₃ es H, F o Cl; R_{5b} es H, F, Cl o -OCH₃; R_{7b} es -C(O)CH=CH₂

R_{8a} es H o -CH₃; R_{8b} es H o -CH₃ y R₉ es alquilo C₂₋₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde Q es

5



R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH o -NHR₉; R_{2a} es H; R₃ es H, F o Cl; R_{7b} es -C(O)CH=CH₂; R_{8a} es H o -CH₃; R_{8b} es H o -CH₃ y R₉ es alquilo C₂₋₃.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde Q es

15 R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH o -NHR₉; R_{2a} es H; R₃ es H, F o Cl; R_{6c} es H, -CH₃ o ciclopropilo; R_{7c} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₂; R_{8a} es H o -CH₃; R_{8b} es H o -CH₃; R₉ es alquilo C₂₋₃ y R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo.

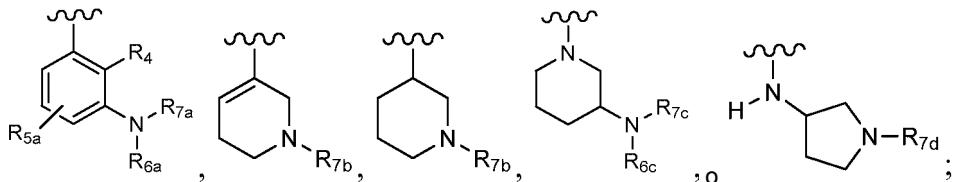
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde Q es

20 R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH o -NHR₉; R_{2a} es H; R₃ es H, F o Cl; R_{8a} es H o -CH₃; R_{8b} es H o -CH₃; y R₉ es alquilo C₂₋₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde:

25

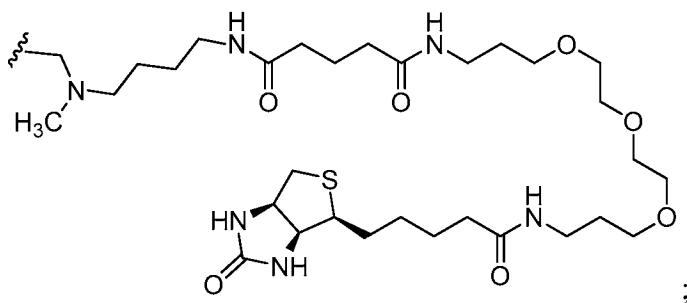
Q es



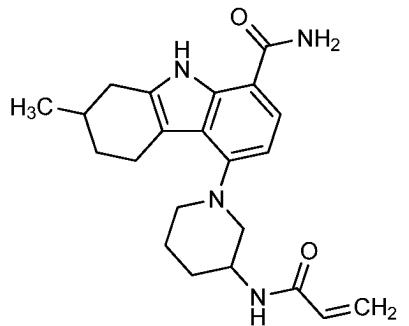
30

R_{1a} es:

- (i) -CH₃, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH o -C(O)NR_{10a}R_{10b} o
 (ii)



- 5 R_{1b} es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H; R_{2b} es H o F, con la condición de que si R_{2a} y R_{2b} son iguales; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H, F, Cl o $-CH_3$; R_{5a} es H, F, Cl o $-OCH_3$; R_{5b} es H, F, Cl o $-OCH_3$; R_{6a} es H, $-CH_3$ o ciclopropilo; R_{6c} es H, $-CH_3$ o ciclopropilo; R_{7a} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_{7c} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CR_{12}$; R_{7d} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CR_{13}$; R_{8a} es H o $-CH_3$; R_{8b} es H o $-CH_3$; R_{10a} y R_{10b} son cada uno $-CH_3$; R_{12} es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo; y R_{13} es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo; con la condición de que el compuesto de fórmula (lb) no sea

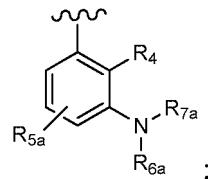


10

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (lb) o una sal del mismo, en donde:

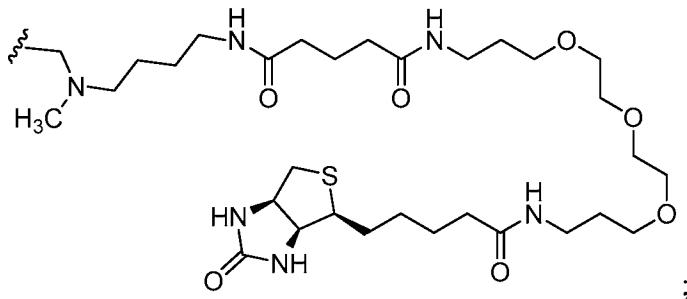
Q es

15

 R_{1a} es:

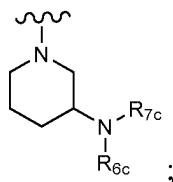
20

- (i) $-CH_3$, $-CF_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$ o $-C(O)NR_{10a}R_{10b}$; o
 (ii)

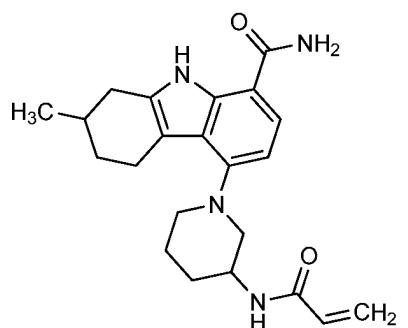


- 25 R_{1b} es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H; R_{2b} es H o F, con la condición de que si R_{2a} y R_{2b} son iguales; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H, $-CH_3$, F o Cl; R_{5a} es H, F, Cl o $-OCH_3$; R_{6a} es H, $-CH_3$ o ciclopropilo; R_{7a} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_{8a} es H o $-CH_3$; R_{8b} es H o $-CH_3$; y R_{10a} y R_{10b} son cada uno $-CH_3$.

- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (lb) o una sal del mismo, en donde Q es

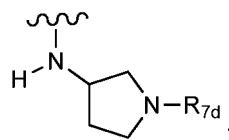


- 5 R_{1a} es H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$ o $-C(O)NR_{10a}R_{10b}$; R_{1b} es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H; R_{2b} es H o F, con la condición de que si R_{2a} y R_{2b} son iguales; R_3 es H, F o Cl; R_{6c} es H, $-CH_3$ o ciclopropilo; R_{7c} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CR_{12}$; R_{8a} es H o $-CH_3$; R_{8b} es H o $-CH_3$; R_{10a} y R_{10b} son $-CH_3$; y R_{12} es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo; con la condición de que el compuesto de fórmula (Ib) no sea



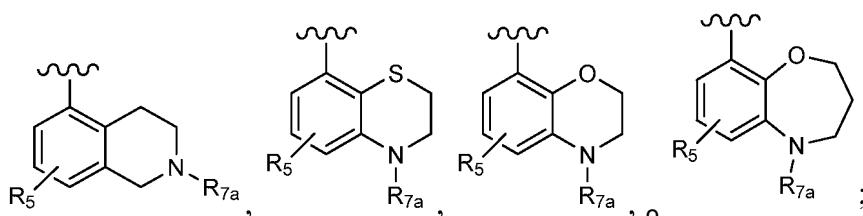
10

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es



- 15 R_{1a} es H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$ o $-C(O)NR_{10a}R_{10b}$; R_{1b} es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H; R_{2b} es H o F, con la condición de que si R_{2a} y R_{2b} son iguales; R_3 es H, F o Cl; R_{7d} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-C(O)C\equiv CR_{13}$; R_{8a} es H o $-CH_3$; R_{8b} es H o $-CH_3$; R_{10a} y R_{10b} son cada uno $-CH_3$; y R_{13} es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo.

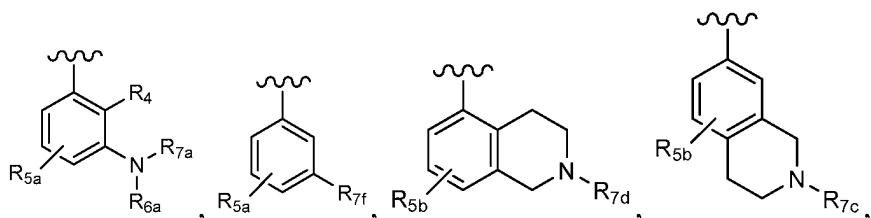
- 20 Una realización incluye compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos, en donde Q es



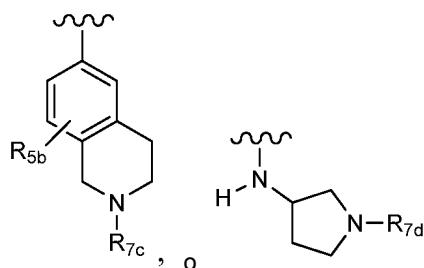
R_3 es H; y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_5 y R_{7a} se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto.

25

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_3 es H; y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_4 , R_{5a} , R_{5b} , R_{6a} , R_{7a} , R_{7d} , R_{7f} y Q se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que Q es

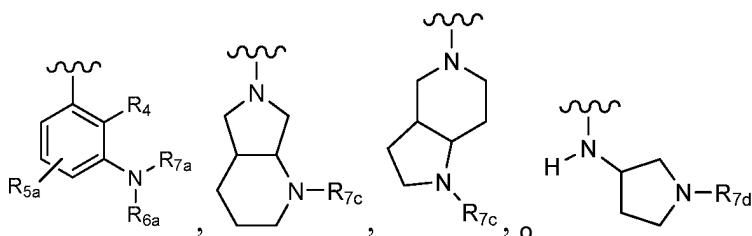


30



Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₃ es F o Cl; y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, y Q se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto.

- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₃ es F; y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b} y Q se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos en los que R_{1a} es H, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH o -C(O)N(CH₃)₂.
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₃ es Cl; y R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₄, R_{5a}, R_{6a}, R_{7a}, R_{7c}, R_{7d} y Q se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que Q es



- 15 15 Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de rotación restringida alrededor de un solo eje de unión en donde la barrera rotacional es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los isómeros rotacionales individuales. (LaPlante *et al.*, *J. Med. Chem.*, 54:7005 (2011)). Los compuestos de fórmula (I) en donde R₃ es distinto de hidrógeno y Q es fenilo sustituido con R₄ distinto de hidrógeno, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo sustituido, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-ilo sustituido, 2,3,4,5-tetrahidro[b][1,4]oxazepin-9-ilo o isoindolin-4-ilo sustituido, tienen un eje estereogénico en el enlace entre el tetrahidrocábazol/cábazol tricíclico y el grupo Q. Debido a la naturaleza no simétrica de las sustituciones en los anillos conectados por este enlace y debido a la rotación limitada alrededor de este enlace causada por impedimento estérico, dichos compuestos de fórmula (I) pueden formar isómeros rotacionales. Si la barrera de energía rotacional es suficientemente alta, la rotación restringida alrededor de este enlace ocurre a una velocidad que es lo suficientemente lenta para permitir el aislamiento de los atropisómeros separados como compuestos diferentes. Por lo tanto, estos compuestos de fórmula (I) pueden formar dos isómeros rotacionales que, en determinadas circunstancias, tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria, pueden separarse en atropisómeros individuales. Dichos compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar como una mezcla de dos atropisómeros o como atropisómeros individuales. Se encontró que dichos compuestos de fórmula (I) eran separables y estables en solución a temperaturas ambiente y fisiológica. Las configuraciones espaciales absolutas de los atropisómeros pueden determinarse por cristalográfica de rayos x de cristal único. Estos compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar como atropisómeros individuales o como mezclas que comprenden los dos atropisómeros de fórmula (I) en cualquier proporción.
- 35 35 Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos, en donde solamente se proporciona un atropisómero o donde solamente se proporciona un atropisómero mezclado con una pequeña cantidad del otro atropisómero. Donde no se asigna la configuración absoluta, el atropisómero proporcionado se puede definir por el orden de elución en relación con el otro atropisómero durante la cromatografía en una fase quiral estacionaria en condiciones específicas.
- 40 40 Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos, en donde dicho compuesto es (RS)-5-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (1); (RS)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (2); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (3); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (4); (RS)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (5); (RS)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (6); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (7); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (8); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros (9); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-
- 45 45
- 50 50

tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (10); (*RS*)-(E)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (11); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (12); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (13); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (14); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-ciano-9*H*-carbazol-1-carboxamida (15); (*RS*)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(1,2-dihidroxietil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (16); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (17); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-N²,N²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (18); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (19); (*RS*)-2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (20); (*RS*)-N²,N²-dimetil-5-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (21); (*2R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (22); (*2R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (23); (*2R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, enantiómero sencillo (24); (*2R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, enantiómero sencillo (25); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (26); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (27); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (28); (*RS*)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (29); (*RS*)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (30); 3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (31); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (32); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (33); 3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (34); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (35); (*R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (36); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (37); 3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (38); (*R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (39); (*S*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (40); (*R*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (41); (*RS*)-5-(2-fluoro-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (42); (*R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (43); (*2R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (44); (*RS*)-5-(2-fluoro-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (45); (*RS*)-5-(2-cloro-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (46); (*2R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (47); 5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (48); 5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (49); (*RS*)-5-(3-acrilamido-4-metoxifenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (50); (*RS*)-5-(3-acrilamido-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (51); (*RS*)-5-(3-acrilamido-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (52); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (53); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (54); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos individuales (55 y 56); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-N²,N²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida, diastereómeros racémicos individuales (57 y 58); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos individuales (59 y 60); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos individuales (61 y 62); (*S*)-5-((1-acriolipirrolidin-3-il)amino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (63); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (64); 5-((*S*)-1-acriolipirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (65); (*S*)-5-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (66); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (69); 5-((*S*)-1-propiolipirrolidin-3-il)amino)-2-(*RS*)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (72); (*S*)-5-(3-(but-2-enamido)piperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (73); (*S*)-3-fluoro-4-(3-(*N*-metilbut-2-enamido)piperidin-1-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (74); (*S*)-4-(3-(but-2-enamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (75); (*S*)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (76); 5-((*S*)-1-acriolipirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros individuales (77 y 78); 3-fluoro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (79); (*RS*)-4-(2-acriolisoindolin-4-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (80); 4-(2-acriol-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (90); 4-(2-acriol-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (91); 4-(1-acriolilindolin-4-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (92); 4-(1-acriolilindolin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (95); 4-(1-acriolil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (96); (*RS*)-4-(1-acriolipiperidin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida, enantiómeros individuales (98 y 99); 3-fluoro-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (100); 4-(1-acriolipirrolidin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida

(112); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (113 y 114); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (115); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (116 y 117); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (118); *cis*-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (119); *cis*-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (120 y 121); 3-fluoro-4-((2-vinilpirimidin-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (122); *cis*-4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (123); *cis*-4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (124 y 125); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (126); 4-((4aS,7aS)-1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (127 y 128); 3-fluoro-4-((2-(prop-1-in-1-il)piperidin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (129); 5-((S)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (130, 131 y 132); 4-(2-acriloilisoindolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (133); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (134); 5-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (135); (R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (136); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (137); 4-(1-acriloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (138); 4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (139); 4-(7-acriloil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (140); 4-(1-acriloiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (141); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (142); 4-(6-acriloil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (143); 4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (144); 4-(7-acriloiloctahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (145); 4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (146); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (147); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (148); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (149); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (150); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (151); 3-fluoro-4-((6-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (152); 3-cloro-4-((6-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (153); 4-((6-ethinilpiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (154); 3-cloro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (155); 4-((2-ethinilpiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (156); 3-fluoro-4-((2-viniltiazol-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (157); 3-fluoro-4-((6-(prop-1-in-1-il)piperidin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (158); 3-fluoro-4-((5-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (159); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (160); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (161 y 162); (S)-4-(3-acrilmidopiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (163); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (164); (R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (165); (S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (166); (S)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (167); 4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (168); 4-(1-acriloilindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (169); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (170); 4-(1-acriloil-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (171); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(4-metilpirazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (172); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (173); 3-fluoro-N7,N7-dimetil-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (174); (S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (175); (S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (176); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (177); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (178); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (179); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (180); 4-(1-cianoindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (181); 4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (182); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (183); 5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (184); (R)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (185); 5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-prop-1-in-1-il)piperidin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (186 y 187); 6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-prop-1-in-1-il)piperidin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (188); 3-fluoro-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (189); 4-(7-(but-2-inoil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (190); 4-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (191); 4-(1-(but-2-inoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (192); 3-fluoro-4-(5-(N-metilacrilamido)piperidin-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (193); 4-(1S,4S)-2-acriloil-2-azabaciclo[2.2.1]heptan-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (194); 3-fluoro-4-(2-metil-6-vinilpirimidin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (195); 3-fluoro-4-((2-metil-6-vinilpirimidin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (196); 3-fluoro-4-((4-metil-6-vinilpirimidin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (197); 3-fluoro-4-((3-fluoro-2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (198); 4-(3-(1-acriloilpirrolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (199); 4-(3-(1-(but-2-inoil)piprolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (200); (E)-3-fluoro-4-(3-(3-morfolin-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (201); (E)-3-fluoro-4-(3-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (202) o 5-(2-acriloil-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (203 y 204).

Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse

5 junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se entenderá que cada elemento individual de las realizaciones pretende combinarse con cualquier y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

DEFINICIONES

10 Los expertos habituales en la técnica pueden entender más fácilmente la características y ventajas de la invención leyendo la descripción detallada siguiente. Debe apreciarse que determinadas características de la invención que, por razones de claridad, se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden combinar para formar 15 subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como ilustrativas o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

20 Tal como se usa en el presente documento, la fase "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I) y dos o más compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

25 A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

30 A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



35 se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o a la estructura principal.

40 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena ramificada o lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etylbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de 45 átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno a seis átomos de carbono.

50 El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

60 Los compuestos de fórmula (I) pueden proporcionarse en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que están 65 también dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a la forma libre y a sus sales. El término "sal o sales" indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales en las que el anión no contribuye de forma significativa a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en

las etapas de aislamiento y purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual precipita la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

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

Debería entenderse también que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

- 20 25 Además, los compuestos de fórmula (I), posteriormente a su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99 % de un compuesto de fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos de fórmula (I) "sustancialmente puros" se contemplan también en el presente documento como parte de la presente invención.

30 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

35 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos, eficaz para actuar como un inhibidor de Btk o eficaz para tratar o prevenir patologías autoinmunes y/o inflamatorias y/o proliferativas, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

40 45 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

50 55 Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente habitualmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo (-CH₃) también incluye grupos metilo deuterados tales como -CD₃.

60 65 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (IIa) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico del sitio o de la cantidad de compuesto de fórmula (IIa) a suministrar.

También está incluida dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (IIa) y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes (denominados de forma colectiva materiales "transportadores") no tóxicos, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (IIa) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, por vía de las mucosas o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores,

adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede llenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse en forma de un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede proporcionar en forma de un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente en función del estado del paciente y otros factores, pero, pero puede determinarse usando métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Los ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente sabrosas, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (IIa) con al menos un excipiente no tóxico, farmacéuticamente aceptable, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y acacia y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar sin recubrir o recubierto por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante un periodo más largo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (IIa) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (IIa) con al menos un transportador soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (IIa) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátilo de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitol y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tales como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saporífero y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de fórmula (IIa) ya sea en un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo y aceite de coco; o en un aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tales como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa sabrosa, puede añadirse a la suspensión oleosa al menos uno de los agentes

edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saporífero. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tales como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

- 5 Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (IIa) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes y agentes colorantes.

10 Se puede preparar una emulsión de al menos un compuesto fórmula (IIa) del mismo en forma, por ejemplo, de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de fórmula (IIa) se 15 puede constituir a partir de ingredientes conocidos, de una forma conocida. La fase oleosa se puede proporcionar por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite 20 o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. 25 También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes, con o sin estabilizador o estabilizadores, constituyen la denominada cera emulsionante y la cera, junto con el aceite y la grasa, forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión también puede contener un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o 30 un antioxidante. Los emulsionantes y los estabilizadores emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

35 Los compuestos de fórmula (IIa) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, por vía subcutánea y/o por vía intramuscular, mediante cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua y suspensiones acuosas u oleaginosas.

40 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos 45 tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección en forma de una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

50 La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. 55 Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

60 Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de fórmula (I) en una fase oleosa, tales como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

65 Se puede preparar una suspensión acuosa u oleaginosa estéril de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tales como, por ejemplo, 1,3-butano diol y puede prepararse una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio o de suspensión aceptable no tóxico, estéril, tales como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos tales como, por ejemplo, ácido oleico.

- Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR® (BASF) u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina virgen. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.
- Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse también con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.
- Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y composiciones de esta invención, dependen de diversos factores, incluyendo la edad, peso, sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando procedimientos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y mucho más preferentemente entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.
- Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención normalmente se combinan con uno o más adyuvantes apropiados a la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquilicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y, a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmel celulosa.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (IIa) y opcionalmente otro agente seleccionado entre cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de fórmula (IIa) descrito en el presente documento y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- UTILIDAD**
- Los compuestos de la invención modulan la actividad quinasa, incluyendo la modulación de Btk. Otros tipos de actividad quinasa que se puede modular mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia de cinasas Tec, tal como BMX, Btk, ITK, TXK y Tec y mutaciones de las mismas.
- Por consiguiente, los compuestos de fórmula (IIa) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad cinasa y, en particular, la actividad de inhibición selectiva de Btk. Dichas afecciones incluyen enfermedades mediadas por linfocitos B en las que los niveles de citocina se modulan como consecuencia de señalización intracelular.
- Tal como se usa en el presente documento, los términos "que trata" o "tratamiento" incluyen medidas tanto de respuesta o de profilaxis como ambas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o la patología y/o aliviar, recuperar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.
- En vista de su actividad como inhibidores selectivos de Btk, los compuestos de fórmula (IIa) son útiles para tratar afecciones asociadas con citocina incluyendo, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como la

enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, psoriasis; trastornos óseos destructores tales como enfermedad de resorción ósea, artrosis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con el mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las dolencias o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, ateroesclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de linfocitos β pancreáticos; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dermatomiositis, uveítis, enfermedad del antifactor VIII, espondilitis anquilosante, miastenia grave, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, dermatomiositis/polimiositis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación mieloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad y herpes; apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia en los ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2 y pénfigo vulgar.

Preferentemente, la afección se selecciona entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, pénfigo vulgar y esclerosis múltiple. Como alternativa, la afección se selecciona de lesión por isquemia-reperfusión, incluyendo la lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a apoplejía y la lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida al infarto de miocardio. Preferentemente, la afección es mieloma múltiple.

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

Cuando las expresiones "afección asociada a Btk" o "enfermedad o trastorno asociado a Btk" se usan en el presente documento, cada una pretende abarcar todas las dolencias anteriormente identificadas como si se repitieran en toda su extensión, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad de la cinasa Btk.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra por separado o en combinación para inhibir Btk.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa) para su uso en el tratamiento de dichas afecciones asociadas con la cinasa Btk, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto de fórmula (IIa). Puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar dichas afecciones. Los compuestos de la presente realización pueden emplearse para tratar afecciones asociadas con la cinasa Btk tales como tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades por aglutininas frías y febres, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren,

neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

El compuesto de fórmula (IIa) puede administrarse por sí solo o en combinación con uno o más de otros compuestos de fórmula (IIa) y/o otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar afecciones asociadas con la cinasa Btk.

5 Pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de fórmula (IIa) y otros agentes terapéuticos adecuados para tratar dichas afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para tratar las afecciones asociadas con la cinasa Btk. Preferentemente la combinación de compuestos es una combinación sinérgica. Sinergia, como se describe, por ejemplo, en Chou *et al.*, *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), aparece

10 cuando el efecto (en este caso la inhibición de Btk) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto sumado de los compuestos cuando se administran por separado como agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra con más claridad a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menos citotoxicidad, efecto anti-Btk aumentado o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

15 15 A modo de ejemplo dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides, rolipram, calfostina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), imidazo[1,2-a]quinoxalinas 4-sustituidas divulgadas en la patente de Estados Unidos n.º 4.200.750; interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiperqualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o el receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

20 25 Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o de otro modo determinado por un experto habitual en la técnica. Dichos otro u otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, de forma simultánea con o después de la administración de los compuestos de la invención. La 30 30 presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con la cinasa Btk, incluyendo afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α , tal como se ha descrito anteriormente.

35 35 Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se han descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

40 40 Otra realización proporciona los compuestos de fórmula (IIa) para su uso en terapia. En la presente realización, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IIa).

45 45 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (IIa) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria. En la presente realización, el uso para la fabricación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IIa) para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

50 50 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (IIa) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. La presente realización puede incluir el uso de la fabricación de un medicamento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IIa) para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

55 55 La presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (IIa) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 60 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores incluidos dentro del alcance de los expertos habituales en la técnica. Estos incluyen sin limitación el tipo y la naturaleza del principio activo a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición y, la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas o semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente

disponibles tales como, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a Edición (1985).

Los compuestos de fórmula (IIa) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de fármaco a administrar. En general 5 se prefiere administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistémico se prefiere para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otras vías de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, 10 intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables, acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante inhalación por aerosol; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios o por vía liposómica. Pueden administrarse formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, 15 farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

20 Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un transportador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, 25 metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, comprimidos moldeados, fabricadas por compresión o liofilizadas. Las composiciones ilustrativas pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como 30 manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se pueden incluir excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a las mucosas tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), carboximetylcelulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliácrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes 35 y estabilizadores también se pueden añadir para facilitar la fabricación y el uso.

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

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

50 Las composiciones ilustrativas para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

55 Un experto en la técnica puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de principio activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto concreto se puede variar y dependerán de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la dolencia concreta. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, lo más preferible especies de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando el término "paciente" se usa en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, lo más preferible especies de mamífero, que están afectados por la mediación de los niveles de enzimas Btk.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (I), tal como los especificados en la sección de ejemplos siguiente, se han probado en uno o más de los ensayos descritos a continuación.

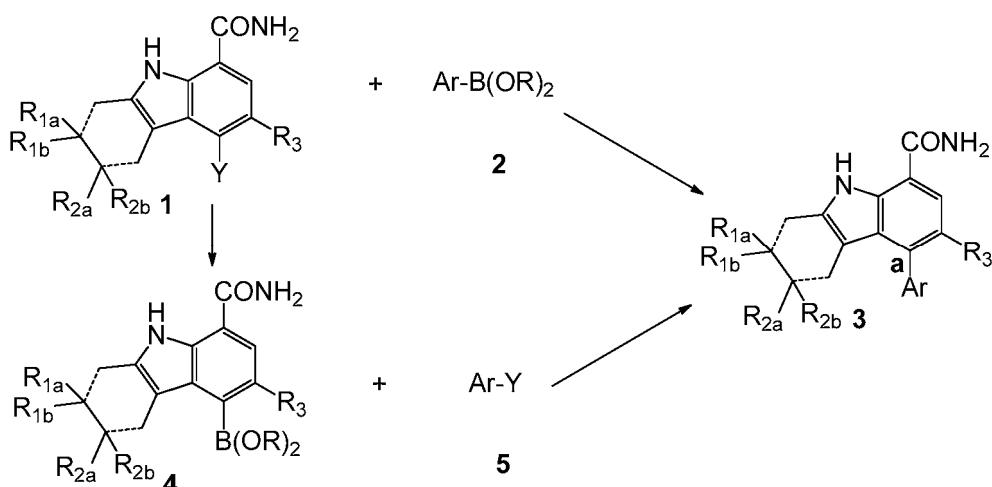
- 5 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana. En la presente realización se incluyen compuestos de Fórmula (IIa) que inhiben enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM. Otros compuestos de la presente realización inhiben enzimas Btk con valores de IC_{50} de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM.
- 10 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) tienen una potencia útil en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM humana, con valores de IC_{50} de 450 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 450 nM. En la presente realización se incluyen compuestos de Fórmula (IIa) que tienen potencia en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano con valores de IC_{50} de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM; y con valores de IC_{50} de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.
- 15 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 450 nM o 20 menos, por ejemplo, de 0,1 a 450 nM.
- 20 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 150 nM o 25 menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.
- 25 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 60 nM o 30 menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.
- 30 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 450 nM o 35 menos, por ejemplo, de 0,1 a 450 nM.
- 35 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 150 nM o 40 menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.
- 40 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 60 nM o 45 menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.
- 45 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 450 nM o 50 menos, por ejemplo, de 0,1 a 450 nM.
- 50 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 150 nM o 55 menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.
- 55 En una realización, los compuestos de Fórmula (IIa) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 0,5 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana, e inhibe el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimuladas con anti-IgM de humano, con valores de IC_{50} de 60 nM o 60 menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.
- 60 Los compuestos de Fórmula (IIb) tienen utilidad como moléculas de sonda en ensayos, tal como el ensayo de inactivación de Btk de sangre completa humana desvelado en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

El experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que algunos grupos funcionales presentes en los compuestos intermedios o en los compuestos de fórmula (I), pueden ser inestables para, o de otro inadecuados para, alguna de las condiciones de reacción usadas para prepararlos o para convertirlos en otros intermedios o compuestos de fórmula (I). En estos casos, los grupos funcionales pueden protegerse mediante conversión a grupos funcionales alternativos que son estables para, o más adecuados para, las condiciones de reacción a emplear. Estos grupos funcionales protegidos pueden volver a convertirse después en el grupo funcional original en una etapa posterior de la síntesis. Son ejemplos la protección de un ácido carboxílico en forma de un éster de carboxilato, la protección de una amina primaria o secundaria en forma de un derivado de *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) o un derivado de benciloxicarbonilo (Cbz) o la protección del nitrógeno de un carbazol o tetrahidrocarbazol en forma de un derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM). El uso de grupos protectores se conoce bien en la bibliografía; una explicación acreditada que describe las distintas alternativas al profesional experimentado es Wuts, P. et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley-Interscience (2006)).

25 Los compuestos 3, que representan ciertos compuestos de fórmula (I), pueden prepararse usando métodos mostrados en el esquema 1.

Esquema 1



30 Una carbazolcarboxamida sustituida o tetrahidrocarbazolcarboxamida 1, en donde Y es un grupo apropiado tal como Br, Cl o trifluorometanosulfonilo, puede hacerse reaccionar con un ácido borónico o éster de ácido borónico 2 (en donde R es, por ejemplo, H, alquilo o tomados juntos forman un 1,3,2-dioxaboralano o 1,3,2-dioxaborinano opcionalmente sustituido), donde Ar representa uno de los grupos Q de fórmula (I) en los que el punto de unión al resto carbazol o tetrahidrocarbazol se localiza en un anillo benceno de Q, para proporcionar un compuesto 3. Esta reacción puede realizarse usando una base adecuada tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o fosfato de triptosano y un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) o cloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (II), en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, opcionalmente con uno o más codisolventes adecuados tales como agua o etanol. Dichas reacciones de acoplamiento se conocen habitualmente como reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura y se conocen en la bibliografía química (véase, por ejemplo, Heravi, M. et al., Tetrahedron, 68:9145 (2012) y las referencias citadas en ese documento).

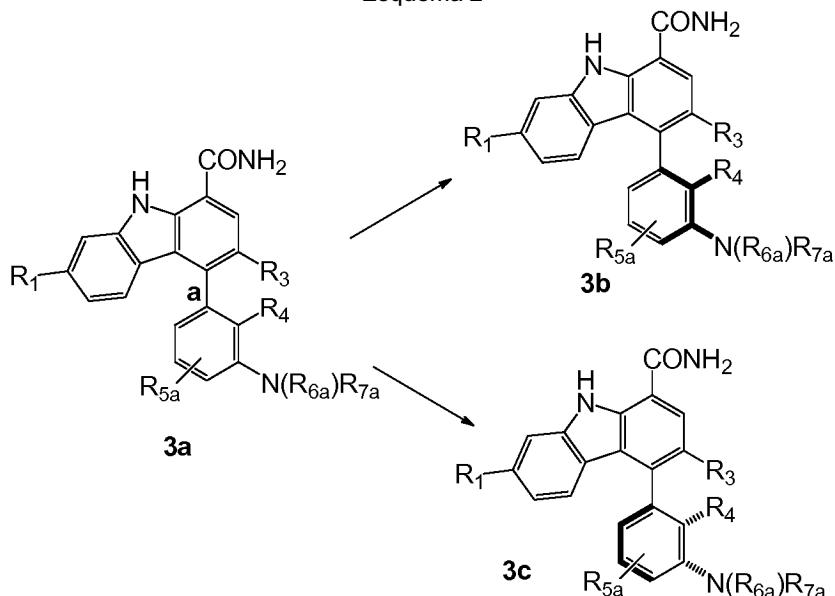
45 Como alternativa, una carbazolcarboxamida sustituida o tetrahidrocarbazolcarboxamida 1 se puede convertir en el correspondiente ácido borónico o éster de ácido borónico 4 (en donde R es, por ejemplo, H, alquilo o tomados juntos forman un 1,3,2-dioxaboralano o 1,3,2-dioxaborinano opcionalmente sustituido), usando métodos conocidos en la bibliografía química (véase, por ejemplo, Ishiyama, T. et al., Tetrahedron, 57:9813 (2001) y las referencias citadas en ese documento). Los ejemplos de dichos métodos son la reacción de 1 con un reactivo tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de una base tal como acetato potásico y un catalizador adecuado

tal como cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) en un disolvente adecuado. Como alternativa, la reacción de un compuesto 1 en donde Y es Br con un reactivo organometálico tal como cloruro de isopropilmagnesio o butillitio, seguido de tratamiento con un éster de ácido bórico tal como borato de trimetilo o borato de triisopropilo, seguido después por hidrólisis del éster de ácido borónico resultante, puede proporcionar un ácido borónico 4 (R = H).

- 5 La reacción de un compuesto 4 con un compuesto 5 adecuado, en donde Ar representa uno de los grupos Q de fórmula (I) en los que el punto de unión al resto carbazol o tetrahidrocarbazol se localiza en un anillo de benceno de Q e Y es un grupo apropiado tal como Br, Cl o trifluorometanosulfoniloxi, usando la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura tal como se ha descrito anteriormente, también puede proporcionar un compuesto 3.
- 10 Se puede preparar un compuesto 2 a partir de un compuesto 5 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1.

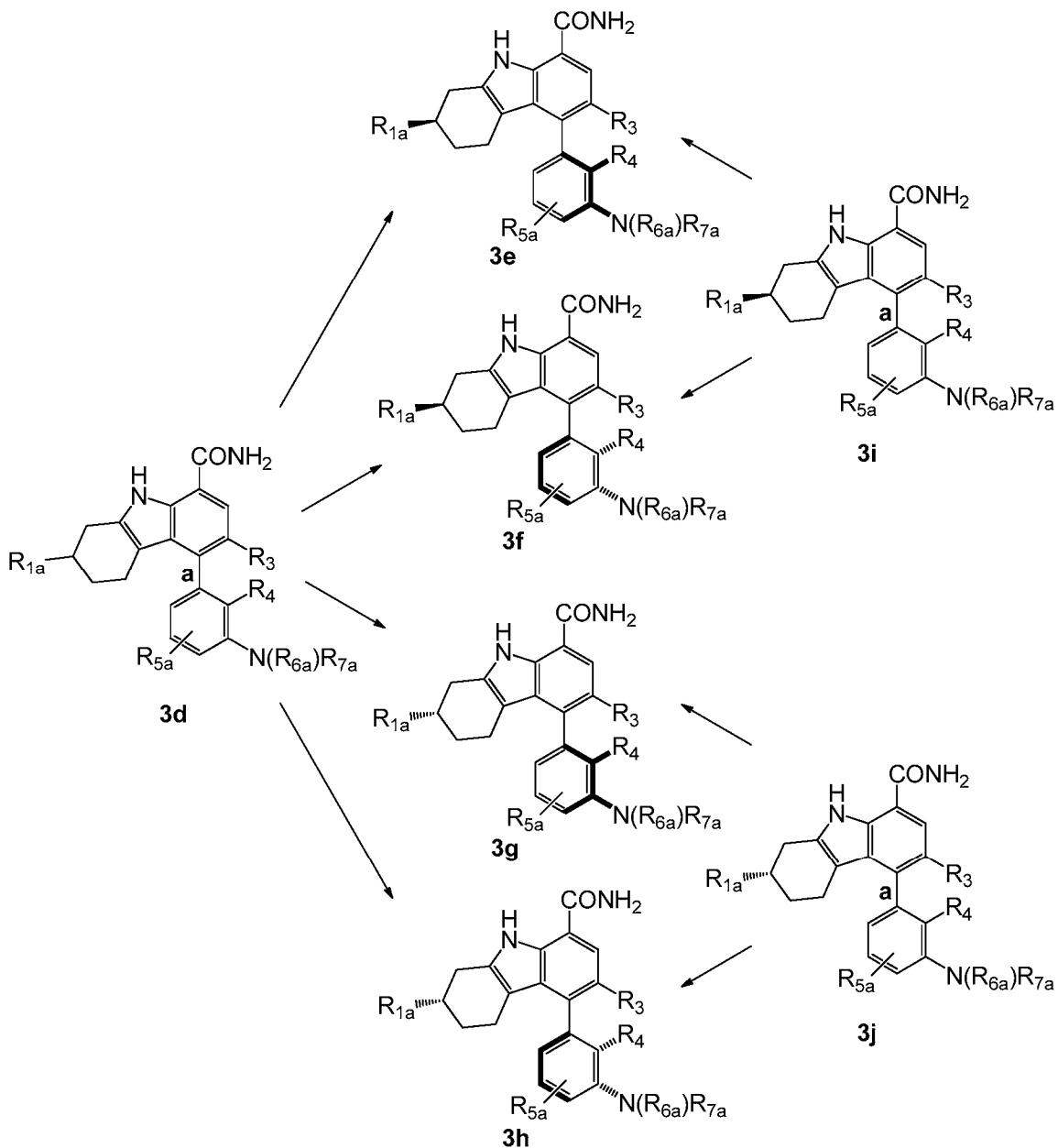
En los casos donde un compuesto 3 es una tetrahidrocarbazolcarboxamida (donde las líneas discontinuas representan enlaces sencillos) y R_{1a} y R_{1b} son distintos entre sí, existirá un centro quiral en el punto de unión de R_{1a} y R_{1b} y dicho 15 compuesto existirá en forma de dos enantiómeros. Por lo tanto, puede aislarse un compuesto 3 en forma de una mezcla racémica o, si el compuesto 3 se prepara a partir de un compuesto 1 o un compuesto 4 que es un único enantiómero o una mezcla de enantiómeros no racémica, puede aislarse el compuesto 3 en forma de un enantiómero individual o una mezcla no racémica de enantiómeros. Si un compuesto 3 contiene un centro quiral y no es un 20 enantiómero individual, este puede separarse en dos enantiómeros individuales usando métodos conocidos en la técnica, tal como cromatografía preparativa sobre una fase quiral estacionaria.

Esquema 2



- 25 En determinados casos de los compuestos 3, R₃ no es hidrógeno y Ar es un anillo fenilo con R₄ distinto de H. En estos casos, el impedimento estérico puede causar rotación limitada alrededor del enlace etiquetado con a y el compuesto 3a muestra quiralidad, conocida como atropisomerismo y puede existir como los dos enantiómeros 3b y 3c, como se muestra en el esquema 2. En determinadas condiciones, tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria, los atropisómeros enantioméricos pueden observarse como dos picos separados en el cromatograma. Dichos 30 compuestos pueden aislarse como mezclas de enantiómeros o los enantiómeros pueden separarse usando métodos conocidos en la técnica, tales como cromatografía preparativa sobre una fase estacionaria. Los enantiómeros separados pueden ser aislables y estables en condiciones de almacenamiento y manipulación apropiadas.
- 35 En determinados casos, un compuesto 3 es una tetrahidrocarbazolcarboxamida (en donde las líneas discontinuas representan enlaces sencillos) y R_{1a} y R_{1b} son distintos entre sí; R₃ no es hidrógeno y Ar es un anillo fenilo con R₄ distinto de H. En este caso, están presentes dos centros quirales: el punto de unión de R_{1a} y el enlace etiquetado como a, tal como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, son posibles cuatro diastereómeros (3e, 3f, 3g y 3h) tal como se muestra en el esquema 3. Por lo tanto, el compuesto 3d puede existir como una mezcla de los cuatro diastereómeros o como mezclas de dos o más diastereómeros. Son posibles las mezclas racémicas de pares de 40 diastereómeros (3e y 3h o 3f y 3g). Tal como se ha descrito anteriormente, los diastereómeros pueden separarse usando métodos conocidos en la bibliografía, tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria.

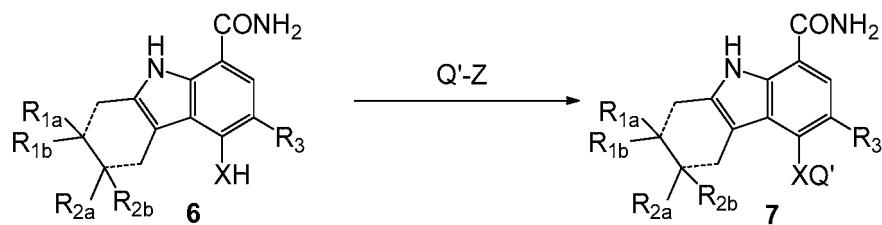
Esquema 3



- 5 En determinados casos, puede prepararse un compuesto 3 a partir de un enantiómero individual de una tetrahidrocarbazolcarboxamida quirial 1 o 4 en donde R_3 no es hidrógeno. Si Ar es un anillo fenilo con R_4 distinto de H, entonces una mezcla de dos diastereómeros puede resultar de la reacción de Suzuki-Miyaura, lo que da el compuesto 3. Ejemplos en donde R_1 , R_3 y R_4 son todos distintos de hidrógeno son 3i y 3j, mostrados en el esquema 3. El compuesto 3i, formado a partir de un enantiómero del compuesto 1 o 4 apropiado, será una mezcla de los diastereómeros 3e y 3f, mientras que el compuesto 3j, formado a partir del otro enantiómero del compuesto 1 o 4 apropiado, será una mezcla de los diastereómeros 3g y 3h. Tal como se ha descrito anteriormente, estos diastereómeros se pueden separar usando métodos conocidos en la bibliografía, tales como cromatografía o cristalización selectiva.
- 10 En algunos casos en los que 1 o 4 es una tetrahidrocarbazolcarboxamida quirial, puede tener lugar inducción quirial durante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura para proporcionar un compuesto 3 en donde R_3 es distinto de H y Ar es un anillo fenilo con R_4 distinto de H. En estos casos, pueden obtenerse mezclas de diastereómeros que no son mezclas equimolares; es decir, el compuesto 3 puede ser una mezcla de diastereómeros en el que uno o más de los diastereómeros, que tiene un enlace con una configuración absoluta, está presente en mayor medida que uno o más diastereómeros que tienen un enlace a con la configuración absoluta opuesta.
- 15 20 Ciertos compuestos de fórmula (I), representados por 7, pueden prepararse usando métodos ilustrados en el esquema

4.

Esquema 4



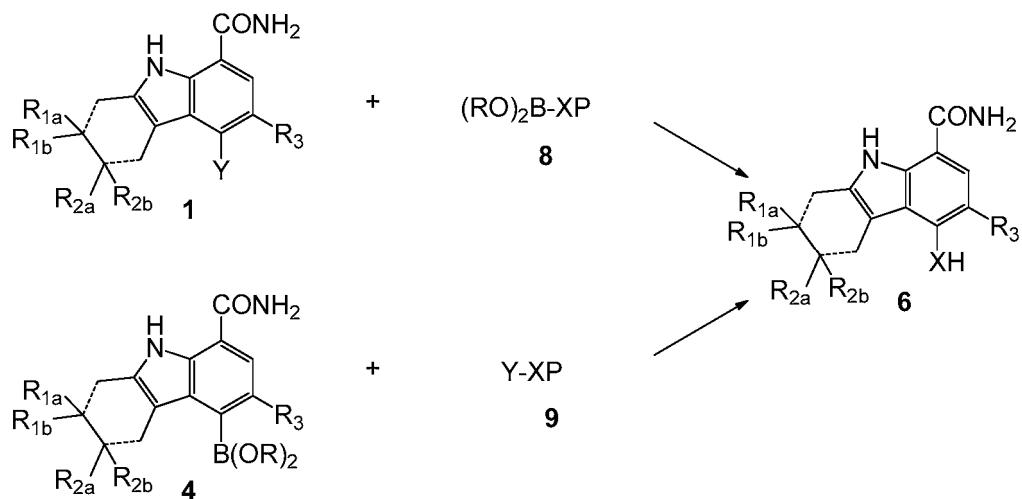
5 Estos métodos implican hacer reaccionar un compuesto 6 que lleva una amina primaria o secundaria (es decir, en donde XH representa un grupo Q de fórmula (I) en donde R_{7a}, R_{7b}, R_{7c} o R_{7d}, según sea apropiado, se sustituye por H) con un reactivo apropiado Q'-Z, en donde Q' representa R_{7a}, R_{7b}, R_{7c} o R_{7d}, según sea apropiado, o un precursor de dicho grupo, y Z representa un grupo saliente tal como Cl u OH, para proporcionar un compuesto 7, en donde XQ' 10 representa uno de los grupos Q de fórmula (I) resultante de dicha reacción. Dichas reacciones de aminas se conocen en la bibliografía. Un ejemplo de dicha reacción es la acilación de la amina de un compuesto 6 con un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, habitualmente realizada en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo o diclorometano, habitualmente en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o una solución acuosa de una base inorgánica tal como hidróxido sódico o carbonato potásico. Como alternativa, puede usarse un disolvente tal como piridina, en el caso de que el disolvente 15 pueda servir también como una base.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el esquema 4 es la acilación de la amina de un compuesto 6 con un ácido carboxílico usando cualquiera de un número de reactivos de acoplamiento de amida conocidos en la bibliografía, por 20 ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tris(dimetilamino)fosfonio (también conocido como reactivo BOP o de Castro), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (también conocido como HATU) o una combinación de N,N'-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (también conocido como EDC) y un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (también conocido como HOBT) o 1-hidroxi-25 7-azabenzotriazol (también conocido como HOAT). Dichas reacciones habitualmente se realizan en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el esquema 4, que puede usarse para preparar un compuesto 7 en donde 30 Q' es SO₂CH=CH₂, es el tratamiento de la amina de un compuesto 6 con cloruro de 2-cloroetanosulfonilo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina. En este caso, puede formarse un intermedio 2-cloroetanosulfonamida, el cual en presencia de una base puede experimentar la eliminación de HCl para proporcionar la etenosulfonamida deseada.

Ciertos compuestos 6 del esquema 4, en donde XH representa un grupo 3-aminofenilo sustituido adecuado, un grupo 35 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo adecuado, un grupo indolinilo adecuado, un grupo isoindolinilo adecuado o un grupo 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo adecuado, se puede preparar como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5



40 La reacción de un compuesto 1 con un ácido borónico o un éster del ácido borónico 8 (en donde XP es análogo a XH

en el esquema 4; P puede ser o H o un grupo protector de amina adecuado tal como, por ejemplo, *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz), que son conocidos en la bibliografía como grupos protectores para aminas), usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura tal como se ha descrito anteriormente (Esquema 1), puede proporcionar un compuesto 6 correspondiente después de eliminar el grupo protector P, si fuera necesario. Si P en el compuesto 8 representa H, puede obtenerse el compuesto 6 directamente.

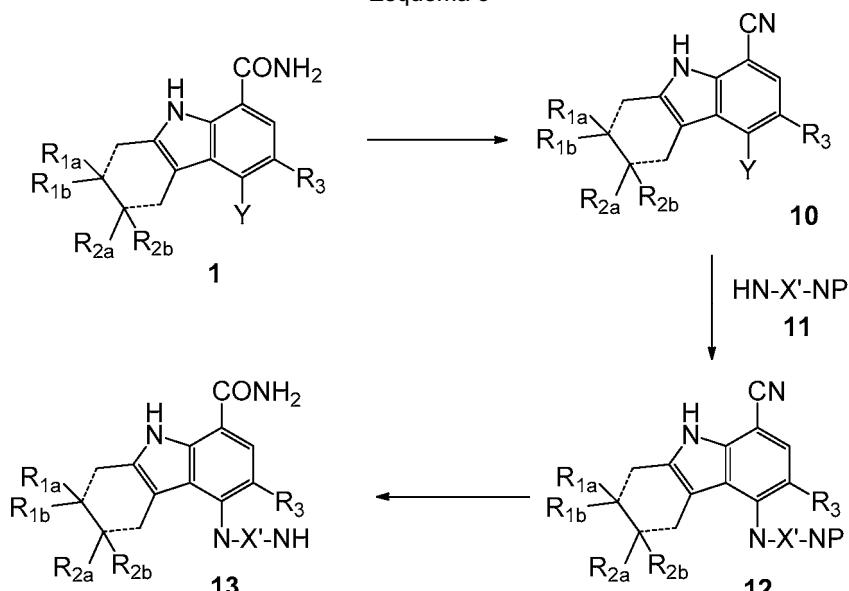
Por analogía con los métodos ilustrados en el esquema 1, un método alternativo para preparar un compuesto 6 del esquema 4, en donde XH representa un grupo 2-sustituido-3-aminofenilo adecuado, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo adecuado, un grupo indolinilo adecuado, un grupo isoindolinilo adecuado o un grupo 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo adecuado, se muestra también en el esquema 5. La reacción de un ácido borónico o un éster de ácido borónico 4 (en donde R es, por ejemplo, H, alquilo o tomados juntos forman un 1,3,2-dioxaboralano o 1,3,2-dioxaborinano opcionalmente sustituido) del esquema 1 con un compuesto 9, en donde Y es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl o trifluorosulfoniloxi, usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura tal como se ha descrito anteriormente, también puede proporcionar un compuesto 6. Tal como se ha descrito anteriormente, P puede ser H o

15 P puede ser un grupo protector adecuado en cuyo caso la desprotección puede proporcionar el compuesto 6.

Además, puede prepararse un compuesto 8 a partir de un compuesto 9 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1 (Esquema 1).

20 Los compuestos 13, que representan determinados compuestos 6 del esquema 4, se pueden preparar tal como se muestra en el esquema 6.

Esquema 6



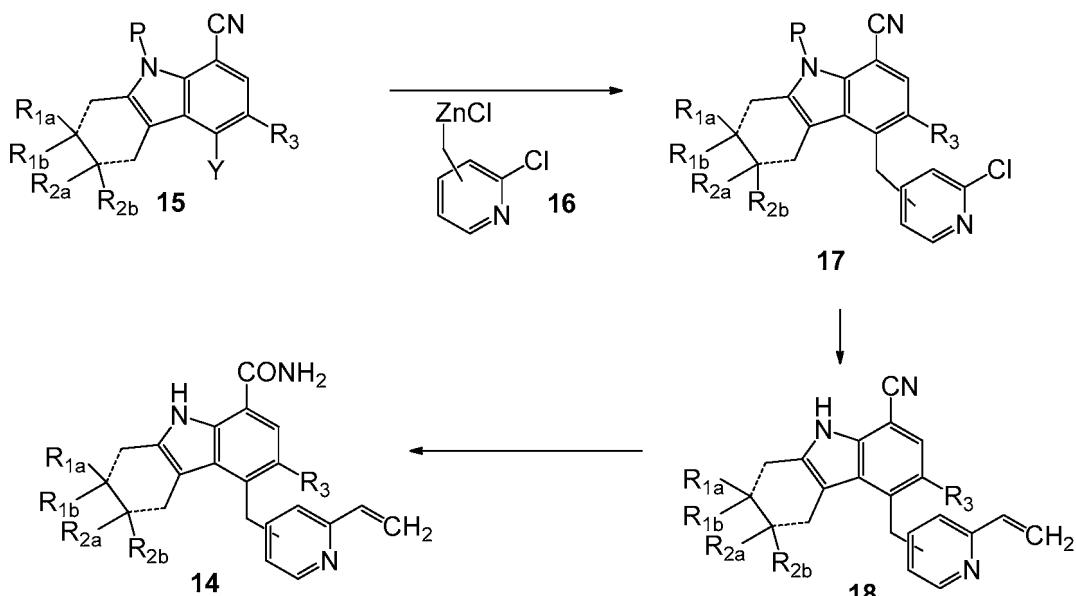
25 La reacción de un compuesto 1 con un agente deshidratante tal como oxicloruro de fósforo, usando un método conocido en la bibliografía, puede proporcionar un nitrilo 10. El tratamiento de un compuesto 10 con una diamina monoprotegida adecuada tal como una aminopirrolidina o una aminopiperidina (representada por HN-X'-NP, 11, en donde P puede representar un grupo protector adecuado tal como Cbz o Boc) puede proporcionar el compuesto 12 correspondiente. La conversión de un compuesto 10 a un compuesto 12 puede conseguirse usando un catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, un ligando tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno (también conocido como BINAP) o 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (también conocido como Xantphos) y una base tal como carbonato de cesio o *terc*-butóxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, tolueno, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona. Esta reacción, habitualmente denominada acoplamiento de Buchwald, se conoce bien en la bibliografía (véase, por ejemplo, Surry, D. et al., Angew. Chem., 47:6338 (2008) y las referencias citadas en ese documento). El resto nitrilo de un compuesto 12 puede hidrolizarse a la amida correspondiente por tratamiento en condiciones adecuadas, por ejemplo, mediante calentamiento con ácido sulfúrico acuoso, para proporcionar un compuesto 13, que es un ejemplo de un compuesto 6 del esquema 4. Un grupo protector P, si está presente en un compuesto 12, se puede eliminar durante esta reacción o, como alternativa, puede eliminarse antes o después de la etapa de hidrólisis del nitrilo usando métodos conocidos en la bibliografía química.

40 Debe entenderse que los compuestos 12 y 13 contienen un centro quiral que surge de la 3-aminopirrolidina o la 3-aminopiperidina de 11. Por lo tanto, los compuestos 12 y 13 pueden existir en forma de mezclas racémicas, enantiómeros individuales o mezclas no racémicas de enantiómeros si el compuesto 1 no es quiral. En los casos en

donde el compuesto 1 es una tetrahidrocarbazolcarboxamida quiral, los compuestos 12 y 13 pueden existir en forma de mezclas de diastereómeros o diastereómeros individuales. Si el compuesto 1 no es quiral y 11 es un enantiómero individual, puede formarse un enantiómero del compuesto 12. Si el compuesto 1 no es quiral y 11 es una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, dará como resultado dos enantiómeros del compuesto 12, que pueden separarse, por ejemplo, por cromatografía sobre una fase quiral estacionaria. Si el compuesto 1 es quiral y un enantiómero individual y 11 es un enantiómero individual, puede formarse un diastereómero individual del compuesto 12, pero si 11 es una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, se formará una mezcla de dos diastereómeros del compuesto 12. Si el compuesto 1 es quiral y una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros y 11 es un enantiómero individual, se formará una mezcla de dos diastereómeros del compuesto 12, pero si 11 es una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, se formará una mezcla de cuatro diastereómeros del compuesto 12. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse, por ejemplo, por cromatografía sobre una fase quiral o no quiral estacionaria.

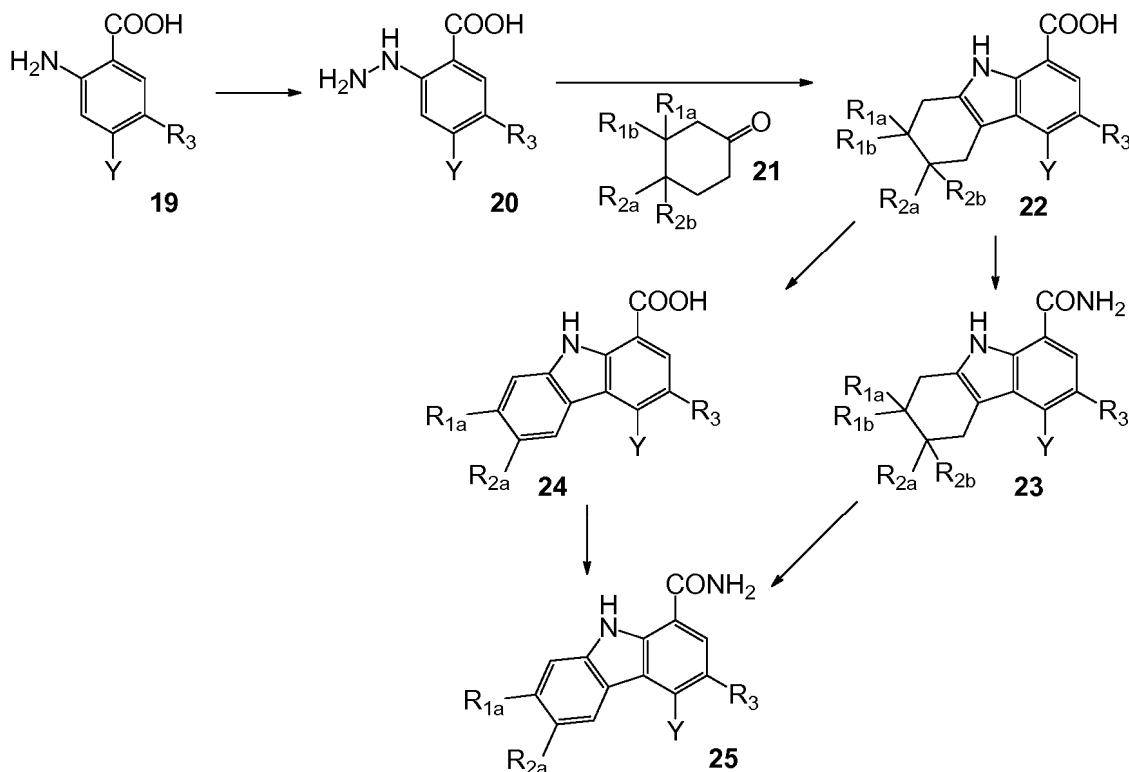
Los compuestos 14, que son ejemplos de compuestos de fórmula (I), pueden prepararse mediante un método mostrado en el esquema 7. Un compuesto 15 (que puede prepararse instalando un grupo protector adecuado tal como trimetilsililetoxiometilo en un compuesto 10; véase el esquema 6) puede hacerse reaccionar con un compuesto de organocinc adecuado tal como 16, en presencia de un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, para proporcionar un compuesto 17. Dicho acoplamiento catalizado por paladio de los compuestos de organocinc, habitualmente conocido como el acoplamiento Negishi, se conoce bien en la bibliografía química (véase, por ejemplo, Negishi, E. et al. en De Meijere, A. et al., eds., Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, segunda edición, pág. 815, Wiley-VCH (2004)). La eliminación del grupo protector de un compuesto 17 y la reacción con un organoestanano apropiado tal como tri-*n*-butil(vinil)estannano en presencia de un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, puede proporcionar un compuesto 18. Dicho acoplamiento catalizado por paladio de compuestos de organoestaño, habitualmente conocida como acoplamiento de Stille, se conoce bien en la bibliografía química (véase, por ejemplo, Stille, J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 25:508 (1986)). La conversión del nitrilo de un compuesto 18 a la carboxamida por hidrólisis, usando métodos descritos en el esquema 6 o métodos relacionados, puede proporcionar un compuesto 14.

Esquema 7



Los compuestos 1 (véase el esquema 1) usados en la preparación de compuestos de fórmula (I), pueden prepararse usando procedimientos mostrados en el esquema 8.

Esquema 8



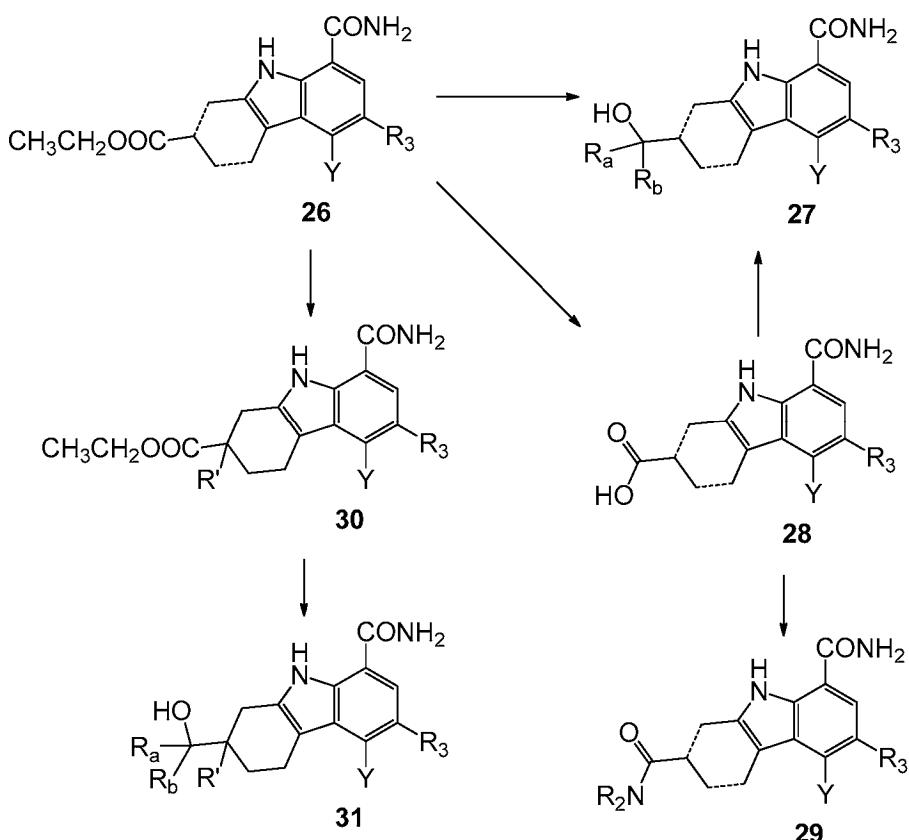
- 5 Un ácido 2-aminobenzoico sustituido 19 (conocido en la bibliografía o preparado usando procedimientos conocidos en la bibliografía) puede convertirse al ácido 2-hidrazinilbenzoico 20 correspondiente en la forma de la sal de ácido clorhídrico, usando métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, mediante conversión a la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso, seguido de reducción con cloruro de estaño (II). La reacción de 20 con una ciclohexanona 21 adecuada, en un disolvente adecuado, con un catalizador apropiado, por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, tolueno con ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético, o ácido acético (en cuyo caso el disolvente también puede servir como catalizador), puede proporcionar el tetrahidrocarbazol sustituido 22 correspondiente. Esta reacción se conoce habitualmente como la síntesis de indol de Fischer y es conocida en la bibliografía química (por ejemplo, véase Kamata, J. et al., Chem. Pharm. Bull., 52:1071 (2004)). Como alternativa, la síntesis de indol de Fischer puede realizarse en dos etapas consecutivas: 20 puede reaccionar con 21 en condiciones adecuadas (tal como en un disolvente apropiado tal como etanol o tolueno, opcionalmente con un catalizador adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico) para formar un intermedio hidrazone, que se puede aislar y después hacer reaccionar otra vez en condiciones adecuadas (por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, ácido acético con cloruro de cinc o tolueno con ácido trifluoroacético) para proporcionar un compuesto 22.
- 10 20 El ácido carboxílico de un compuesto 22 puede convertirse en la carboxamida correspondiente del compuesto 23 (que es un ejemplo de un compuesto 1 mostrado en el esquema 1) usando métodos conocidos en la bibliografía química, por ejemplo, mediante conversión de un compuesto 22 al cloruro de ácido correspondiente mediante tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, seguido por tratamiento con amoniaco o por tratamiento de un compuesto 22 con amoniaco o cloruro de amonio en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como carbodiimida o una mezcla 15 de EDC y HOAT. En los casos de un compuesto 23 donde R_{1b} y R_{2b} son ambos H, la conversión del compuesto 23 al carbazol 25 correspondiente (que es otro ejemplo de un compuesto 1 mostrado en el esquema 1) puede realizarse usando métodos conocidos en la bibliografía química, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto 23 con un agente oxidante tal como DDQ en un disolvente adecuado.
- 25 20 Como alternativa, el orden de la formación de amida y las etapas de oxidación puede revertirse para convertir un compuesto 22 (en donde R_{1b} y R_{2b} son ambos H) a un compuesto 25. Por lo tanto, puede oxidarse un compuesto 22 (donde R_{1b} y R_{2b} son ambos H) usando el procedimiento descrito anteriormente o un procedimiento similar, para dar el compuesto 24 correspondiente. El ácido carboxílico del compuesto 24 puede convertirse en la amida primaria, de nuevo usando un procedimiento descrito anteriormente o un procedimiento similar, para dar el compuesto 25 correspondiente.
- 30 25 Los compuestos 22 y 23, en donde R_{1a} y R_{1b} son diferentes entre sí, contienen un centro quiral y, por lo tanto, existen como dos enantiómeros. La preparación de los compuestos 22 y 23, tal como se muestra en el esquema 8, puede

35

proporcionar productos racémicos, que pueden usarse para preparar los compuestos de fórmula (I) tal como se muestra en los esquemas 1 y 6. Como alternativa, los compuestos 22 y 23 pueden resolverse en enantiómeros separados, usando métodos bien conocidos tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria.

- 5 Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que algunos sustituyentes R_{1a} pueden ser incompatibles con las condiciones de reacción usadas para preparar compuestos de fórmula (I) o compuestos intermedios tal como se muestra en los esquemas 1, 4, 5, 6, 7 y 8. En estos casos, un sustituyente diferente puede ocupar el lugar de R_{1a} durante determinadas etapas sintéticas y convertirse en R_{1a} en una etapa apropiada de la síntesis usando métodos conocidos en la bibliografía química. Como alternativa, en algunos casos puede usarse un grupo protector adecuado para proteger R_{1a} durante determinadas etapas sintéticas y eliminarse en una etapa apropiada de la síntesis. Dichos casos serán evidentes para un experto en la técnica. En el esquema 9 se muestran algunos ejemplos de dichas transformaciones sintéticas.
- 10 15 Puede prepararse un compuesto 1 mostrado en el esquema 1 que lleva determinados sustituyentes R_{1a} y R_{1b} a partir de un compuesto precursor 26. Puede prepararse un compuesto 26 usando los métodos mostrados en el esquema 8, pero sustituyendo 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo por el compuesto 21 en el esquema 8. (Algunos ejemplos de los compuestos 26 se describen en la bibliografía, por ejemplo, los intermedios 47-2 y 48-1 y el ejemplo 73-1 en la patente de Estados Unidos 8.084.620.) Algunas transformaciones del éster de ácido carboxílico de un compuesto 26 en R_{1a} y R_{1b} se muestran en el esquema 9; algunas de estas así como otras se ilustran también en los ejemplos de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620. Los compuestos 27, 29 y 31 en el esquema 9 son ejemplos del compuesto 1 mostrado en el esquema 1.
- 20

Esquema 9



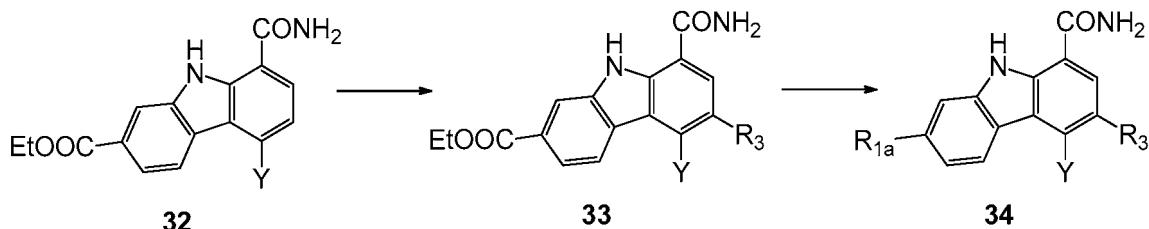
- 25 30 El resto éster de un compuesto 26 se puede reducir al carbinol primario correspondiente de un compuesto 27 (R_a y R_b son ambos H) mediante tratamiento con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. Como alternativa, el resto éster de un compuesto 26 se puede convertir en el carbinol terciario correspondiente de un compuesto 27 (R_a y R_b son ambos metilo) mediante tratamiento con un reactivo adecuado tal como cloruro de metilmagnesio o metillitio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.
- 35 El resto éster de un compuesto 26 puede hidrolizarse al ácido carboxílico correspondiente de un compuesto 28, por ejemplo, mediante tratamiento con hidróxido de litio acuoso o hidróxido sódico en un codisolvente adecuado tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano. El resto ácido carboxílico de un compuesto 28 puede convertirse en el resto carbinol secundario de un compuesto 27 (uno de R_a y R_b es H y el otro es metilo), por ejemplo, mediante conversión del N,O-dimetilhidroxamato (normalmente denominado una amida de Weinreb), seguida de tratamiento con un reactivo tal

como cloruro de metilmagnesio o metillitio y posterior reducción de la cetona así formada con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico. Como alternativa, el resto ácido carboxílico de un compuesto 28 puede convertirse en la amida de un compuesto 29 usando cualquiera de diversos métodos, tales como conversión al cloruro de ácido seguido de tratamiento con amoniaco o una amina primaria o secundaria, o mediante tratamiento con amoniaco o cloruro de amonio o una amina primaria o secundaria en presencia de reactivos de acoplamiento adecuados tales como HATU, BOP o una combinación de EDC con HOBT o HOAT.

En los casos en donde las líneas de puntos de un compuesto 26 representan enlaces sencillos, el átomo de carbono que lleva el resto éster se puede alquilar por tratamiento del compuesto 26 con una base tal como bis(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y tratamiento del anión resultante con un agente de alquilación tal como yodometano para dar un compuesto 30 en donde R' es metilo. El resto éster del compuesto 30 se puede convertir después en el resto carbinol de un compuesto 31 (en donde R_a y R_b son ambos H, ambos metilo o uno es H y el otro es metilo) por los mismos métodos usados para preparar un compuesto 27 tal como se ha descrito anteriormente.

Ciertos compuestos 1 del esquema 1, usados para preparar compuestos de fórmula (I), se pueden preparar también usando procedimientos usados en el esquema 10.

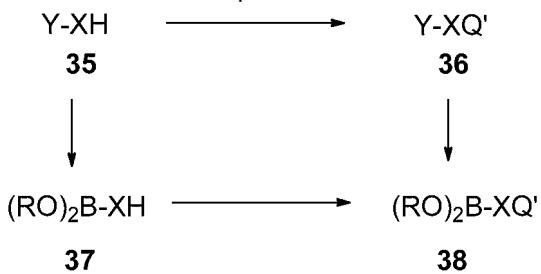
Esquema 10



Un compuesto 32, preparado a partir del ácido 2-hidrazinilbenzoico apropiado tal como se muestra en el esquema 8 (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 48-1) se puede tratar con un reactivo de halogenación apropiado para dar un compuesto 33, en donde R_3 es un átomo de halógeno. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto 32 con un reactivo de cloración tal como *N*-clorosuccinimida puede dar el compuesto 33 en donde R_3 es Cl y el tratamiento de un compuesto 32 con un reactivo de fluoración tal como 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano-bis (tetrafluoroborato) [SELECTFLUOR®] puede dar el compuesto 33 en donde R_3 es F. La conversión de un compuesto 33 a un compuesto 34 correspondiente (que es un ejemplo de un compuesto 1 del esquema 1) se puede conseguir usando métodos conocidos en la bibliografía, algunos de los cuales se describen en el análisis del esquema 9.

Tal como se muestra en el esquema 11, un compuesto 35 se puede convertir en un compuesto 36, que es un ejemplo de un compuesto 5 del esquema 1. De manera análoga, un compuesto 37 puede convertirse en un compuesto 38, que es un ejemplo de un compuesto 2 del esquema 1.

Esquema 11



En el esquema 11, Y representa un grupo adecuado tal como Br, Cl o trifluorometanosulfoniloxi; $(RO)_2B$ representa un ácido borónico o un éster de ácido borónico; y XH representa un grupo Q de fórmula (I) unido al resto carbazol o tetrahidrocarbazol de fórmula (I) mediante un enlace a un anillo de benceno de Q pero en donde R_{7a} , R_{7b} , R_{7c} o R_{7d} , según sea apropiado, se sustituye por H; y Q' representa R_{7a} , R_{7b} , R_{7c} o R_{7d} . La conversión de un compuesto 35 en un compuesto 36 y la conversión de un compuesto 37 en un compuesto 38, puede realizarse usando los mismos

métodos descritos para las transformaciones análogas de un compuesto 6 a un compuesto 7 en el esquema 4. Además, la conversión de un compuesto 35 a un compuesto 37 y la conversión de un compuesto 36 a un compuesto 38, puede realizarse usando los métodos descritos para la transformación de un compuesto 1 a un compuesto 4 en el esquema 1.

En algunos casos, cuando la conversión de un compuesto intermedio en otro compuesto intermedio o un compuesto

de fórmula (I) requiere más de una reacción sintética, el orden de las etapas individuales se puede cambiar. El experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá dichos casos. En el esquema 11 se muestra un ejemplo. La conversión de un compuesto 35 en un compuesto 38 se puede hacer por (1) conversión de la amina de un compuesto 35 en la amina sustituida de un compuesto 36, seguido de (2) conversión del grupo Y del compuesto 36 en el ácido borónico o el éster de ácido borónico del compuesto 38. Como alternativa, la misma conversión de un compuesto 35 en un compuesto 38 se puede hacer por (1) conversión del grupo Y de un compuesto 35 en el ácido borónico o éster de ácido borónico de un compuesto 37, seguido de (2) conversión de la amina del compuesto 37 en la amina sustituida del compuesto 38. En el esquema 8 se muestra otro ejemplo. La conversión de un compuesto 22 en un compuesto 25 se puede hacer por (1) conversión del ácido carboxílico de un compuesto 22 en la carboxamida de un compuesto 23, seguido de (2) oxidación del compuesto 23 al carbazol 25. Como alternativa, la misma conversión de un compuesto 22 a un compuesto 25 se puede hacer por (1) oxidación de un compuesto 22 al carbazol 24, seguido de (2) conversión del ácido carboxílico del compuesto 24 en la carboxamida del compuesto 25.

Ejemplos

15 Los compuestos de la presente invención y los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la presente invención, pueden prepararse usando procedimientos mostrados en los ejemplos siguientes y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, pero están destinados a demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, en general, están disponibles en el mercado o se informan en la bibliografía química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía química. La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y los ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y, sin apartarse del espíritu y el alcance de la misma, puede hacer diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a los distintos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que más bien está definida por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

30 En los ejemplos dados, la frase "se secó y se concentró" habitualmente se refiere a eliminar la mayoría del agua residual de una solución en un disolvente orgánico usando o sulfato de sodio anhídrico o sulfato de magnesio, seguido de filtración y eliminación del disolvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se está preparando). Normalmente se realizó cromatografía en columna usando la técnica de cromatografía ultrarrápida (Still, W. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)) o con cartuchos preempaquetados de gel de sílice usando un aparato de cromatografía a presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. Se realizó cromatografía líquida preparativa a presión elevada (HPLC) usando una columna de fase inversa (Waters SunFire C₁₈, Waters XBridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similar) de un tamaño apropiado para la cantidad de material que se está separando, en general, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que contenía también ácido trifluoroacético al 0,05 % o al 0,1 % o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. Se usó cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), una forma de HPLC de fase normal usando una fase móvil que contiene CO₂ fluido super o subcrítico y modificadores orgánicos polares tales como alcohol, para separar los compuestos quirales. (White, C. *et al.*, *J. Chromatography A*, 1074:175 (2005)). Se realizó separación por SFC quiral de los enantiómeros o diastereómeros usando condiciones descritas para los casos individuales. Se obtuvieron los datos espectrales de masas por cromatografía líquida-espectrometría de masas usando ionización por electronebulización.

35 Los datos de la difracción por rayos X de cristal único se recogieron en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevó a cabo con el paquete de software/paquete de programas APEX2 (véase el manual de usuario de APEX2, v 1.27; Bruker AXS, Inc., WI 53711 Estados Unidos). Cuando se indicó, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un enfriador cryostream de Oxford Cryosystems (Cosier, J. *et al.*, *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986)) durante la recogida de datos. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y se refinaron sobre la base de los reflejos observados usando el paquete cristalográfico SHELXTL (véase el manual de usuario de APEX2, v 1.27; Bruker AXS, Inc., WI 53711 Estados Unidos). Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en las mejoras era $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ en donde w es una función de ponderación apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencias se examinaron en todas las etapas de mejora. Se introdujeron hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se modificaron los parámetros de hidrógeno. Los parámetros de la celda unitaria se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento descrito en Stout *et al.*, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan (1968).

60 Los nombres químicos se determinaron usando ChemBioDraw Ultra, versión 12.0 (CambridgeSoft).

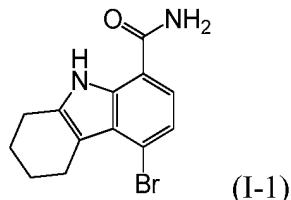
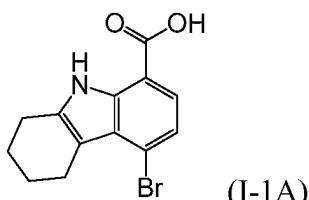
65 ABREVIATURAS

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
anhid.	anhidro
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxytris(dimetilamino)fosfonio
Cbz	benciloxicarbonilo
Conc.	concentrado
DCM	dclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etyl-carbodiimida
eq. o Eq. o equiv.	equivalente o equivalentes
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
LC	cromatografía líquida
LCMS o LC/MS	cromatografía líquida con espectrometría de masas
Me	metilo
MeOH	metanol
MHz	megahertz
min.	minuto o minutos
M ⁺	(M+H) ⁺
M ⁺¹	(M+H) ⁺
MS	espectrometría de masas
m/z	relación masa-carga
N	Normal
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
Tiempo de ret. o Tr	tiempo de retención
sat.	saturado
s	segundo o segundos
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Intermedio 1

5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

5

Intermedio 1A: Ácido 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico

10

Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-bromo-2-hidrazinilbenzoico [preparado de acuerdo con la patente de

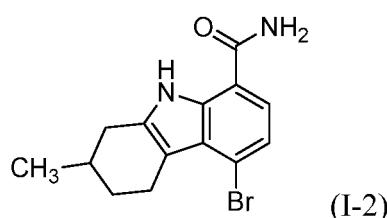
Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 46-1, etapa 1] (5,00 g, 18,69 mmol) en ácido acético (80 ml) se trató con ciclohexanona (2,32 ml, 22,4 mmol) y la mezcla se calentó a 100-105 °C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y el precipitado se recogió por filtración, se aclaró con EtOAc y se secó al aire. El sólido se sonicó en agua y el precipitado se volvió a recoger por filtración, se 5 lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico en forma de un polvo de color amarillo mate (3,05 g, 56 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 294, 296 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (1H, s a), 10,80 (1H, s), 7,34 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,04 (1H, d, J =8,1 Hz), 2,84 (2H, s a), 2,60 (2H, s a), 1,63 (4H, s a.).

10 Intermedio 1:

Una mezcla de ácido 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico (1,50 g, 5,10 mmol) en THF (40 ml) se trató con HOAT (0,833 g, 6,12 mmol) y EDC (1,173 g, 6,12 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Despues de 2,25 h, la mezcla se burbujeó con amoniaco anhido durante aproximadamente 2 min, formando una 15 suspensión espesa. La mezcla se agitó durante 30 min, después se burbujeó otra vez con amoniaco durante aproximadamente 1 min. Despues de agitar durante otras 2 h, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo otra vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaOH acuoso 0,1 M, después secuencialmente con HCl acuoso 1 M y salmuera saturada, se secaron y se concentraron para proporcionar 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color 20 pardo claro (1,105 g, 67 % de rendimiento, pureza aproximadamente del 90 %) que se usó sin más purificación. Espectro de masas m/z 293, 295 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (1H, s), 8,02 (1H, s a), 7,44 (1H, d, J =7,9 Hz), 7,38 (1H, s a), 7,14 (1H, d, J =8,1 Hz), 2,99 (2H, s a), 2,75 (2H, s a), 1,78 (4H, s a.).

25 Intermedio 2

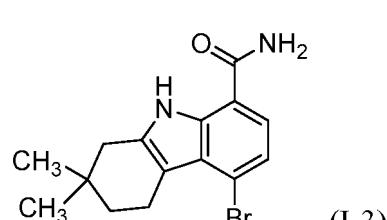
(RS)-5-bromo-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



30 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 1, (RS)-3-metilciclohexanona se convirtió en (RS)-5-bromo-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida. Espectro de masas m/z 307, 309 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 2H), 2,32 (dd, J = 16,7, 9,5 Hz, 1H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

35 Intermedio 3

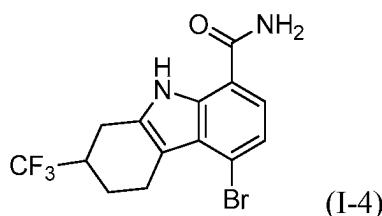
5-bromo-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



40 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 1, 3,3-dimetilciclohexanona se convirtió en 5-bromo-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida. Espectro de masas m/z 321, 323 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,00 (s, 6H).

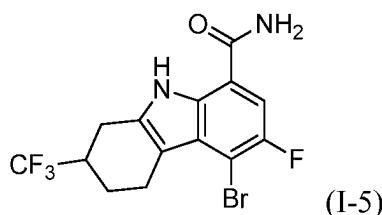
45 Intermedio 4

(RS)-5-bromo-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

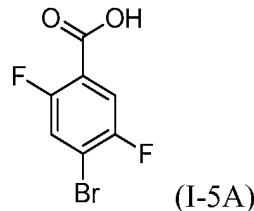


Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 1, (RS)-3-trifluorometilciclohexanona se convirtió en (RS)-5-bromo-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida. Espectro de masas m/z 361, 363 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 16,0, 4,3 Hz, 1H), 3,00-2,65 (m, 3H), 2,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,74-1,58 (m, 1H).

5 Intermedio 5
 10 (RS)-5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

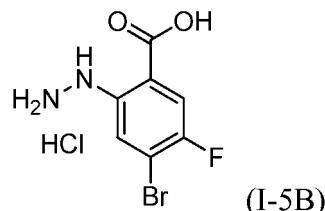


15 Intermedio 5A: ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico



20 Una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (640 mg, 2,35 mmol) en éter dietílico seco (10 ml) enfriado en un baño de hielo seco-acetona se trató gota a gota con n-butillitio 2,5 M en hexanos (1,04 ml, 2,59 mmol). A continuación, la suspensión se agitó a -78 °C durante 30 min, después se trató con una pieza de hielo seco. El baño de refrigeración se retiró después de 5 min y la mezcla se agitó durante otros 30 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl acuoso 1 M, se extrajeron dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico en forma de un sólido de color blanco (297 mg, 53 % de rendimiento).

25 Intermedio 5B: Clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico



30 Una mezcla de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (2,50 g, 10,6 mmol) e hidrazina (3,81 ml, 121 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se vertió en HCl acuoso 6 M con agitación vigorosa (400 ml) que se enfrió en un baño de NaCl-hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con HCl acuoso 6 M (200 ml) y se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido de color amarillo (1,88 g, 71% de pureza, 44 % de rendimiento), usado sin más purificación.

Síntesis alternativa del intermedio 5B:

Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (10,0 g, 42,7 mmol) en una mezcla de HCl acuoso al 37 % (42,7 ml) y agua (14,3 ml), se agitó en un baño de NaCl-hielo, se trató gota a gota con una solución de nitrito sódico (3,24 g, 47,0 mmol) en agua (15,7 ml). Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 30 min más. Una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (28,9 g, 128 mmol) en HCl acuoso al 37 % (27,5 ml) se añadió gota a gota. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión espesa se filtró y el precipitado recogido se lavó a fondo con agua y se secó durante una noche a presión reducida. El sólido se trituró con MeOH con sonicación y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con DCM. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó y los dos sólidos se combinaron para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (5,37 g, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas m/z 249, 251 ($M+H$)⁺.

Intermedio 5C: Ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico



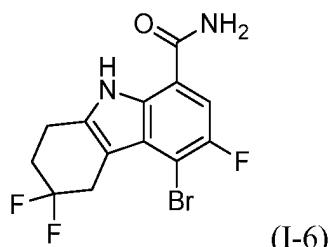
Una mezcla de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (5,00 g, 17,5 mmol) y (*RS*)-3-trifluorometilciclohexanona (4,07 g, 24,5 mmol) en ácido acético (8,0 ml) se agitó a 78 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc y el precipitado se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en DCM. El precipitado se recogió por filtración y se secó y los dos precipitados se combinaron para proporcionar ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido de color naranja claro (4,10 g, 55 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 380, 382 ($M+H$)⁺.

Intermedio 5:

Una solución de ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (2,00 g, 5,26 mmol), NH₄Cl (2,81 g, 52,6 mmol) y HATU (2,20 g, 5,79 mmol) en DMF (25 ml) se trató con trietilamina (3,67 ml, 26,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió agua enfriada con hielo (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (60 ml). El sólido recogido se suspendió dos veces en tolueno (30 ml) y se concentró al vacío, después se secó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 %/EtOAc-hexanos (gradiente del 0-100 %), para proporcionar 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (1,55 g, 74 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 379, 381 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,46 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 16,1, 4,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 16,4, 5,3 Hz, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,79-2,59 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,86-1,65 (m, 1H).

Intermedio 6

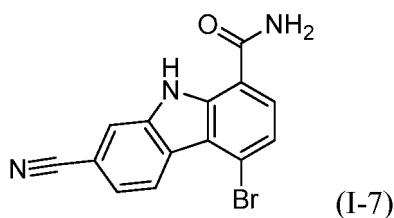
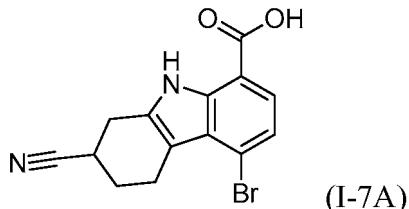
5-bromo-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



Siguiendo los procedimientos usados para convertir el intermedio 5B en el intermedio 5, la 4,4-difluorociclohexanona se convirtió en 5-bromo-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida. Espectro de masas m/z 347, 349 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,64 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 3,54 (t, *J* = 14,4 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (tt, *J* = 13,9, 6,7 Hz, 2H).

Intermedio 7

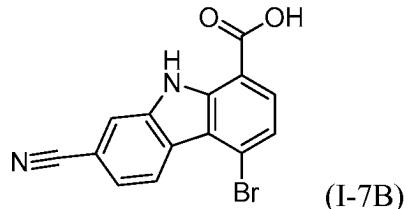
4-bromo-7-ciano-9*H*-carbazol-1-carboxamida

Intermedio 7A: Ácido (RS)-5-bromo-2-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico

5

Una mezcla de (RS)-3-oxociclohexanocarbonitrilo (0,200 g, 1,62 mmol) y clorhidrato de ácido 4-bromo-2-hidrazinilbenzoico [preparado de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 46-1, etapa 1] (0,434 g, 1,62 mmol) en ácido acético (4,3 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (8 ml) y se agitó durante 5 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar ácido (RS)-5-bromo-2-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido (403 mg, 78 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 319, 321 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (s a, 1H), 11,16 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,24-2,99 (m, 4H), 2,09 (c, J = 5,9 Hz, 2H).

15

Intermedio 7B: Ácido 4-bromo-7-ciano-9*H*-carbazol-1-carboxílico

20 Una solución de ácido (RS)-5-bromo-2-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (346 mg, 1,08 mmol) en THF (7 ml) se trató con DDQ (541 mg, 2,39 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con la mezcla de una reacción idéntica de ácido 5-bromo-2-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (50,0 mg, 0,157 mmol) y DDQ (78,0 mg, 0,345 mmol) y la mezcla combinada se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se agitó. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar ácido 4-bromo-7-ciano-9*H*-carbazol-1-carboxílico (346 mg, 89 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 315, 317 (M+H)⁺.

Intermedio 7:

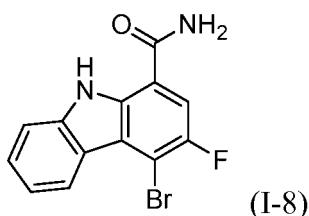
30 Una mezcla de ácido 4-bromo-7-ciano-9*H*-carbazol-1-carboxílico (340 mg, 1,08 mmol), EDC (248 mg, 1,30 mmol) y HOBT (198 mg, 1,30 mmol) en THF (10 ml) se trató con amoniaco acuoso al 28 % (0,21 ml) y DIEA (0,30 ml, 1,72 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. El material insoluble se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó para proporcionar 4-bromo-7-ciano-9*H*-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (196 mg, 58 % de rendimiento).

35 Espectro de masas m/z 314, 316 (M+H)⁺.

Intermedio 8

4-bromo-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida

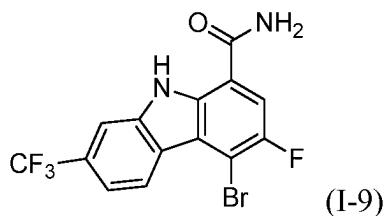
40



5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 7, ciclohexanona y clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [Intermedio 5B] se convirtieron en 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas m/z 307, 309 ($M+H$)⁺, 290, 292 ($M+H-NH_3$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,73 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 8,1, 7,1, 1,0 Hz, 1H).

Intermedio 9

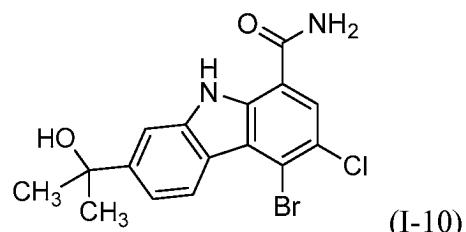
10 4-bromo-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida



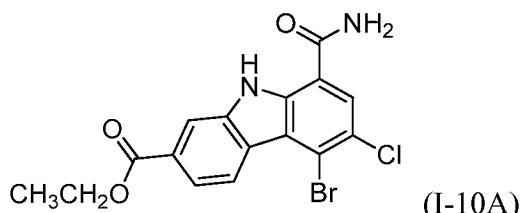
15 Siguiendo los procedimientos usados para convertir el intermedio 7A en el intermedio 7, el ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico [Intermedio 5C] se convirtió en 4-bromo-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas m/z 416, 418 ($M+H+CH_3CN$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H).

Intermedio 10

20 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



25 Intermedio 10A: 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo



30 Una mezcla de 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo [sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 48-1] (0,100 g, 0,277 mmol) y *N*-clorosuccinimida (recristalizada a partir de tolueno; 0,037 g, 0,277 mmol) en CCl₄ (10 ml) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 112 h. La mezcla se filtró y el precipitado recogido se lavó con CCl₄ y se secó durante una noche al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con hexanos, después con EtOAc-hexanos (30 %, después 50 %), para dar 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido esponjoso de color blanco (0,071 g, 65 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 395, 397 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 4,38 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación alternativa del intermedio 10A:

A una mezcla de 5-bromo-8-carbamoil-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo (90 g, 249 mmol), CCl_4 (2900 ml), y NMP (600 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (36,1 g, 271 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h.

- 5 Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración al vacío. El sólido se agitó en MeOH (1 l) a 60 °C durante 2 h y la suspensión se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo (69,5 g, 167 mmol, 67 % de rendimiento, 95 % de pureza). El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el CCl_4 . La solución de NMP residual se diluyó con agua (2 l). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar más 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo (13,7 g, 25 % de rendimiento, 75% de pureza).

Intermedio 10:

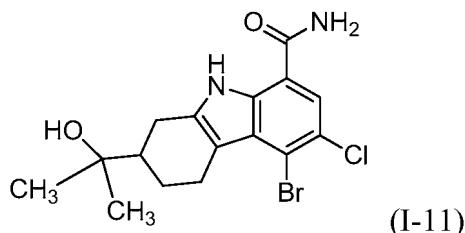
- 15 Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo (4,14 g, 10,5 mmol) en THF (200 ml) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y se trató en porciones durante 30 min con metillitio 1,6 M en hexanos (45,8 ml, 73,2 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 60 min, después se trató en porciones con NH_4Cl acuoso saturado. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua. Todas las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con DCM y su fase orgánica se lavó con agua. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo se cristalizó en EtOAc para dar un sólido. El residuo de la concentración del licor madre se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (330 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-100 %), para dar más sólido. Los dos sólidos se combinaron para dar 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (3,13 g, 78 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 363, 365, ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H).

Preparación alternativa del intermedio 10:

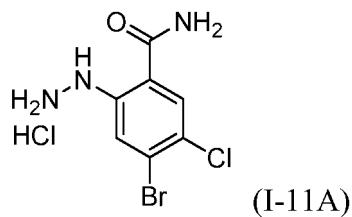
- 30 Una suspensión de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo (58,56 g, 148 mmol) en THF (700 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a -15 °C en un baño de acetona-hielo seco. La mezcla se trató gota a gota cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (395 ml, 1,19 mol) a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo entre -15 °C y -10 °C. Después de 5 h la mezcla se vertió en 3 recipientes, que contenían cada uno 1,5 l de hielo picado y 500 ml de NH_4Cl acuoso saturado. Las mezclas resultantes se extrajeron con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se combinó con material de 2 lotes más, uno partiendo de 146 mmol de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo y el otro partiendo de 142 mmol de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo y se agitó durante 1 h en acetona (250 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para proporcionar 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido (134,56 g). El filtrado se concentró y el residuo se agitó otra vez durante 1 h en acetona, formando un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para dar más 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido (7,36 g) por un total de 141,92 g (88 % de rendimiento). El filtrado de la segunda filtración se combinó con material impuro de otros lotes y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 40-100 %), para proporcionar más 4-bromo-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida.

45 Intermedio 11

(*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

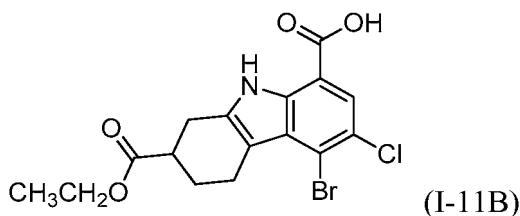


- 50 Intermedio 11A: Clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico



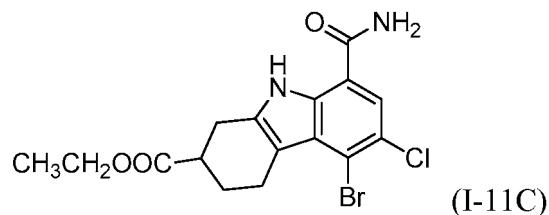
Una solución de nitrito sódico (3,03 g, 43,9 mmol) en agua (14,8 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10,0 g, 39,9 mmol) en HCl acuoso al 37 % (39,9 ml) y agua (13,3 ml) que se agitó a -10 °C en un baño de NaCl-hielo, a una velocidad tal que la temperatura no excedió los 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, después se trató con una solución de cloruro de estaño (II) hidrato (22,7 g, 120 mmol) en HCl acuoso al 37 % (17 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante una noche para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido de color blanquecino (12,86 g, 96 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 365, 267 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Intermedio 11B: Ácido (RS)-5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico



Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico (12,89 g, 37,6 mmol), (RS)-3-oxociclohexanocarboxilato de etilo (7,03 g, 41,3 mmol) y ácido acético (6,45 ml, 113 mmol) en tolueno (188 ml) se calentó a 105 °C durante una noche. Despues de 16 h, se añadió más ácido acético (6 ml) y 3-(RS)-oxociclohexanocarboxilato de etilo (2,00 g) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 4,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se combinó con tolueno (100 ml) y TFA (20 ml). La suspensión se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para dar ácido (RS)-5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (11,0 g, 73 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 400, 402 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,44 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,12 (cd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,23-2,81 (m, 5H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 11C: (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 7, el ácido (RS)-5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico se convirtió en (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color pardo claro (8,54 g, 78 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 399, 401 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,44 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,12 (cd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,23-2,81 (m, 5H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Este material se contaminó (10-15 %) con (RS)-5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida. Espectro de masas m/z 370, 372, 374 ($M+H$)⁺. El material impuro se usó en las reacciones siguientes.

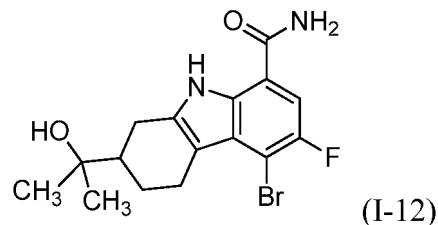
40 Intermedio 11:

Una solución de (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo impuro (7,03 g, 17,6 mmol) en THF (200 ml) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y se trató en porciones durante 40 min con metillitio 1,6 M en THF (66,0 ml, 106 mmol). Despues de 60 min, la mezcla se trató lentamente a -78 °C con NH₄Cl acuoso saturado y se agitó durante 10 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron y se

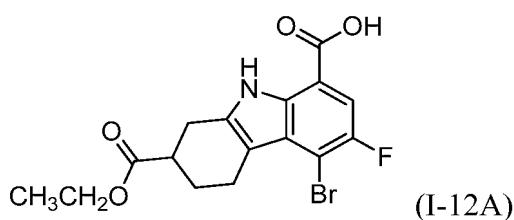
concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-100 %), para dar (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (4,66 g). Espectro de masas *m/z* 385, 387 (*M*+*H*)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 3,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 17,1, 4,7 Hz, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,14 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,66 (td, *J* = 11,4, 4,1 Hz, 1H), 1,33 (cd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 1,15 (s, 6H).

5 Intermedio 12

10 (*RS*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

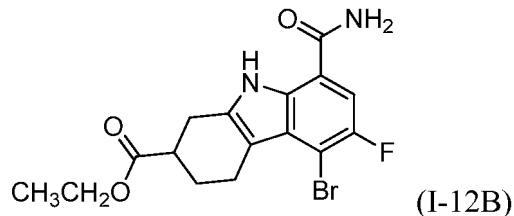


15 Intermedio 12A: Ácido (*RS*)-5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico



20 Una mezcla de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [Intermedio 5B] (5,37 g, 18,8 mmol), (*RS*)-3-oxociclohexanocarboxilato de etilo (3,52 g, 20,7 mmol) y ácido acético (3,23 ml, 56,4 mmol) en tolueno (90 ml) se calentó a 110 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con tolueno (43 ml) y TFA (11 ml). La mezcla se agitó a 90-94 °C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se sonicó y el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc con sonicación, dando como resultado otro precipitado que también se recogió por filtración y se lavó con EtOAc. Los sólidos combinados se trituraron dos veces con MeOH para dar un sólido. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se trituró con MeOH para dar más sólido. Los sólidos se combinaron para dar ácido (*RS*)-5-bromo-2-etoxicarbonil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,38 g). Espectro de masas *m/z* 384, 386 (*M*+*H*)⁺.

30 Intermedio 12B: (*RS*)-5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo



35 Una mezcla de ácido (*RS*)-5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (0,513 g, 1,34 mmol), EDC (0,384 g, 2,00 mmol) y HOBT (0,307 g, 2,00 mmol) en THF (10 ml) y DCM (1,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NH₄OH acuoso (28 %, 0,078 ml, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado, después con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se trituró en MeOH con sonicación para proporcionar (*RS*)-5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (0,432 g, 84 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 383, 385 (*M*+*H*)⁺.

40 Intermedio 12:

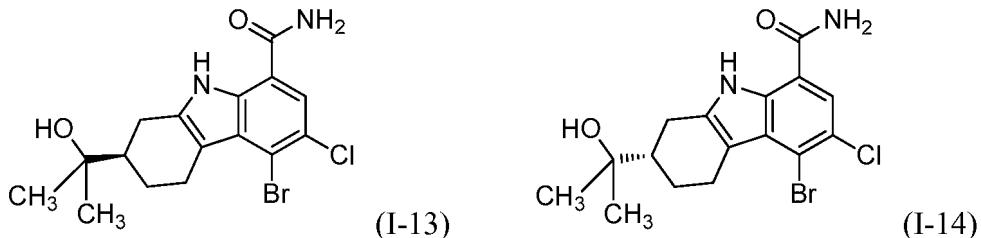
45 Una solución de (*RS*)-5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 26,1 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C se trató gota a gota durante 30 min con metillitio 1,6 M en éter (49 ml, 78 mmol).

La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min, después se trató con más solución de metillitio (33 ml) durante 25 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 90 min más, después se trató con NH₄Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc (aproximadamente 100 ml) y se filtró a través de una capa de CELITE® cubierta con una capa de gel de sílice. El CELITE® y el gel de sílice se volvieron a lavar con EtOAc (aproximadamente 1000 ml). La concentración de los filtrados combinados dio (RS)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (9,24 g, 96 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 369, 371 (M+H)⁺.

10 Intermedios 13 y 14

(R)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (1-13) y

15 (S)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (1-14)



Una muestra de (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 11] (2,35 g) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: CHIRALPAK® IA (3 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (50:50) a 124 ml/min, 10.000 kpa (100 bar), 45 °C; preparación de muestras: 39 mg/ ml en MeOH-DMSO (4:1); inyección: 2,33 ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó (*R*)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 13] en forma de un sólido de color amarillo (1,15 g). Espectro de masas *m/z* 385, 387 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57-7,45 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 17,2, 4,7 Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H), 1,14 (s, 6H). El segundo pico de elución de la columna proporcionó (*S*)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 14] en forma de un sólido de color blanquecino (0,92 g). Espectro de masas *m/z* 385, 387 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 17,1, 4,6 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

35 La configuración absoluta del intermedio 13 se confirmó por análisis de rayos X de cristal único de los cristales preparados disolviendo el compuesto en exceso de ácido 1,2-dicloroetan-EtOAc-acético y evaporando lentamente el disolvente a temperatura ambiente para proporcionar un solvato de ácido di-acético. Dimensiones de la celda unitaria: $a = 11,690(2)$ Å, $b = 7,0901(9)$ Å, $c = 14,427(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 110,607(5)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; volumen = $1119,2(3)$ Å³; volumen/número de moléculas en la celda unitaria = 560 Å³; grupo espacial: P2₁; moléculas de intermedio 30/unidad asimétrica (Z'): 1; densidad (calculada) $1,501$ g/cm³. En la tabla 1 se dan las coordenadas atómicas fraccionadas a temperatura ambiente y la representación de la estructura se da en la figura 1.

Tabla 1

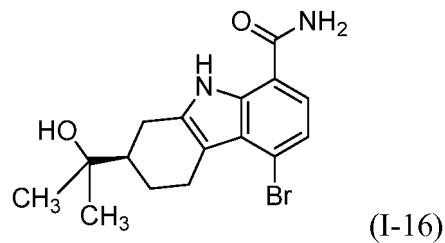
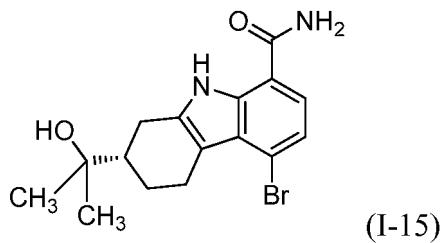
Coordenadas atómicas fraccionadas para el solvato de ácido diacético del intermedio 13 a temperatura ambiente							
Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Br1	0,7129	0,3740	0,6642	O6	0,7118	0,4731	0,0663
Cl1	0,7740	0,3738	0,4607	C20	0,5791	0,2200	0,0206
N1	0,2665	0,3652	0,4430	H1	0,1973	0,3602	0,3950
O1	0,2004	0,3636	0,2416	H2	0,1212	0,2621	0,5441
C1	0,1772	0,3609	0,5790	H3	0,1327	0,4793	0,5676
C2	0,5901	0,3791	0,5379	H4	0,5548	0,3721	0,3046
C3	0,2812	0,3738	0,5418	H5	0,5091	0,4833	0,7321
C4	0,3773	0,3661	0,4329	H6	0,4813	0,2674	0,7370
C5	0,4669	0,3740	0,5291	H7	0,2569	0,1852	0,6979
C6	0,3082	0,3690	0,2482	H8	0,2826	0,3705	0,1095
C7	0,5312	0,3740	0,3598	H9	0,4142	0,3755	0,1729
C8	0,4074	0,3753	0,3462	H10	0,1460	0,2951	0,8728
C9	0,4036	0,3762	0,5976	H11	0,0219	0,5258	0,7703

(continuación)

Coordenadas atómicas fraccionadas para el solvato de ácido diacético del intermedio 13 a temperatura ambiente							
Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C10	0,4463	0,3870	0,7085	H12	0,0232	0,5455	0,6624
C11	0,6203	0,3747	0,4534	H13	0,1355	0,6145	0,7528
C12	0,2289	0,3165	0,6913	H14	0,0720	0,0559	0,7005
N2	0,3387	0,3721	0,1672	H15	-0,0148	0,2037	0,6289
O2	0,1932	0,2852	0,8423	H16	-0,0205	0,1714	0,7347
C13	0,1290	0,3293	0,7384	H17	0,3637	0,4190	0,8124
C14	0,0723	0,5210	0,7302	H18	0,3175	0,5675	0,7267
C15	0,0325	0,1757	0,6967	H19	0,0671	0,3654	0,1347
C16	0,3389	0,4360	0,7413	H20	-0,1430	0,4843	-0,0980
O3	0,0996	0,3570	-0,0085	H21	-0,1761	0,2992	-0,0536
C17	0,0053	0,3621	0,0046	H22	-0,1116	0,2873	-0,1321
O4	-0,0020	0,3642	0,0929	H23	0,7379	0,5591	0,1062
C18	-0,1174	0,3580	-0,0772	H24	0,6424	0,1271	0,0321
C19	0,6259	0,3810	0,0872	H25	0,5538	0,2622	-0,0469
O5	0,5910	0,4309	0,1503	H26	0,5107	0,1656	0,0330

Intermedios 15 y 16

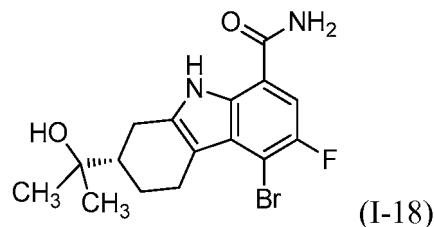
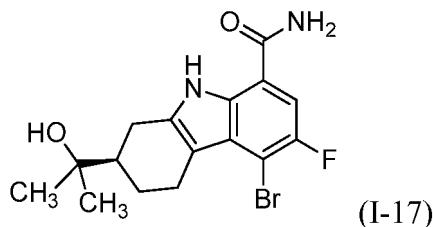
- 5 (S)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (I-15) y
(R)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (I-16)



- 10 Una muestra de (RS)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-1] (4,03 g) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: OD-H (3x25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (65:35) a 150 ml/min, 10.000 kpa (100 bar), 40 °C; preparación de muestras: 66,5 mg/ml en MeOH; inyección: 1,2 ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó (S)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 15] en forma de un sólido de color amarillo claro (1,79 g). El segundo pico de elución de la columna proporcionó (R)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 16] en forma de un sólido de color amarillo claro (1,82 g).

20 Intermedios 17 y 18

- (R)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (I-17) y
(S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (I-18)



- 30 Una muestra de (RS)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 12] se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: CHIRALPAK® OD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (70:30) a 150 ml/min, 40 °C). El primer pico de elución de la columna proporcionó (R)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 17]. El segundo pico de elución de la columna proporcionó (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-

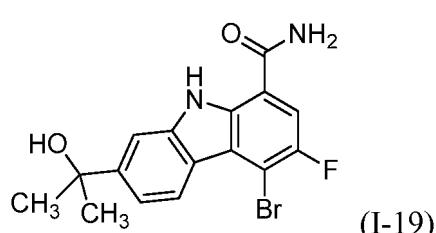
carbazol-8-carboxamida [Intermedio 18]. Los espectros de masas y los espectros de la RMN ^1H de los dos enantiómeros fueron los mismos. Espectro de masas m/z 369, 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,26 (dd, J = 15,8, 4,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 17,1, 4,6 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H) y 1,32 (cd, J = 12,4, 5,3 Hz, 1H).

Separación por cromatografía de fluidos supercríticos alternativa:

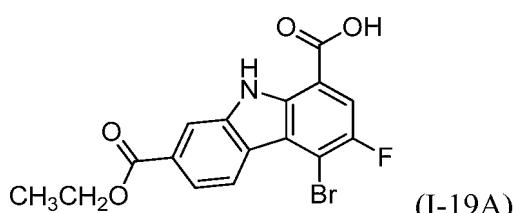
Una muestra de (*RS*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 12] se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO_2 -MeOH (55:45) a 150 ml/min, 40 °C). El primer pico de elución de la columna proporcionó (*S*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 18]. El segundo pico de elución de la columna proporcionó (*R*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 17].

Intermedio 19

4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida

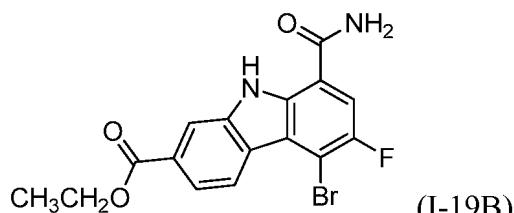


Intermedio 19A: Ácido 4-bromo-7-eticocarbonil-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxílico



25 Una solución de ácido (*RS*)-5-bromo-2-(eticocarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico [Intermedio 12A] (2,87 g, 7,47 mmol) y DDQ (3,73 g, 16,4 mmol) en THF (45 ml) se calentó a 60 °C durante 90 min. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (aproximadamente 50 ml) y se agitó durante 60 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en MeOH con sonicación, se filtró y el precipitado se lavó con MeOH y se secó. Los dos precipitados se combinaron para dar ácido 4-bromo-7-eticocarbonil-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro (2,39 g, 84 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 380, 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 19B: 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de ácido 4-bromo-7-(eticocarbonil)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxílico (2,39 g, 6,29 mmol), EDC (1,81 g, 9,43 mmol) y HOBT (1,44 g, 9,43 mmol) en THF (30 ml) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min.

40 Se añadió NH_4OH acuoso (28 %, 0,367 ml, 9,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO_3 acuoso saturado, después con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se trituró en MeOH con sonicación para proporcionar 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,26 g, 95 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 379, 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,10

(d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 4,37 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H) y 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN 1 H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,12 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,58-1,36 (m, 4H) y 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5 Síntesis alternativa del intermedio 19B:

Una mezcla de 5-bromo-8-carbamoil-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo [sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 48-1] (0,100 g, 0,277 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2] octano [SELECTFLUOR®] (0,100 g, 0,554 mmol) en THF (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para dar 5-bromo-8-carbamoil-3-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color castaño (0,035 g).

15 Intermedio 19:

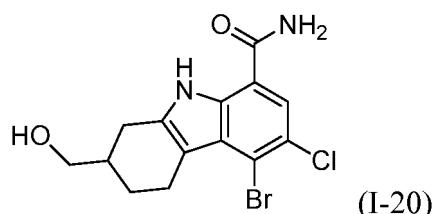
Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,32 mmol) en THF (9,0 ml) a -78 °C se trató gota a gota durante 10 min con metillitio 1,6 M en éter (2,47 ml, 3,96 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, después se trató con más solución de metillitio (1,65 ml, 2,64 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min más. La mezcla se trató con NH₄Cl acuoso saturado y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo claro que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se neutralizaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se concentraron. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (0,240 g, 50 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 347, 349 (M+H-H₂O)⁺. RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,96 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H) y 1,51 (s, 6H).

30 Síntesis alternativa del intermedio 19:

Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-9H-carbazol-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 26,4 mmol) en THF (300 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua y se trató gota a gota con cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (70,3 ml, 211 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 18 h, después se vertió en 1000 ml de NH₄Cl acuoso saturado en agitación enfriado en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, después con salmuera y se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (330 g), eluyendo con EtOAc-DCM (gradiente del 20-100 %), para dar 4-bromo-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (6,36 g, 65 % de rendimiento).

40 Intermedio 20

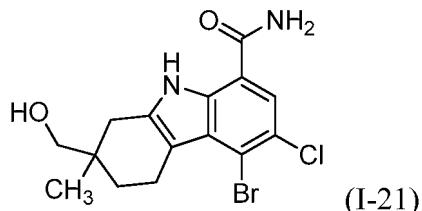
(RS)-5-bromo-6-cloro-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



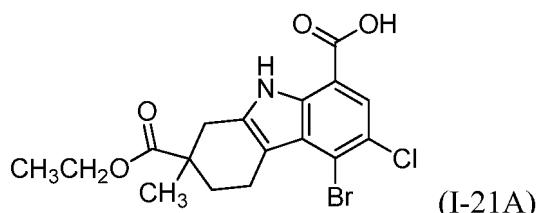
Una solución de 5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de (RS)-etilo [Intermedio 11C] (0,600 g, 1,50 mmol) en THF (18,8 ml) se enfrió en un baño de NaCl/hielo y se trató con hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (4,05 ml, 4,05 mmol). La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se trató con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc y el precipitado se recogió por filtración y se secó y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 80-100 %), para proporcionar (RS)-5-bromo-6-cloro-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido (378 mg, 66 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 357, 359 (M+H)⁺. RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,58 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,42 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,19 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,39 (dd, $J = 16,9, 9,9$ Hz, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,86 (s a, 1H), 1,47-1,37 (m, 1H).

Intermedio 21

(*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

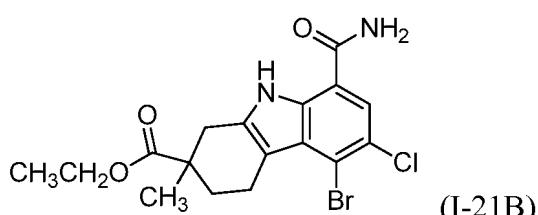


5 Intermedio 21A: Ácido (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico



10 Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico [Intermedio 11A] (3,28 g, 10,86 mmol) y
 (RS)-1-metil-3-oxociclohexanocarboxilato de etilo [que se puede preparar usando los procedimientos de la publicación
 PCT n.º WO 2009/153720, preparación 43 o de la publicación PCT n.º WO 2013/106535, ejemplo 254] (2,00 g,
 10,86 mmol) en ácido acético (24 ml) se calentó a 115 °C. La suspensión espesa resultante se diluyó con más ácido
 acético (12 ml), calentó a durante 6 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con
 éter y el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar ácido (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-
 15 (etoxicarbonil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (3,01 g, 67
 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 414, 416, 418 (*M*+*H*)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (s, 1H), 7,69
 (s, 1H), 4,07 (cd, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 2H), 3,22-2,92 (m, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,28 (s,
 3H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

20 Intermedio 21B: (*RS*)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo



25 Una solución de ácido (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-(etoxicarbonil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico
 (3,01 g, 7,26 mmol) en DMF (10 ml) se trató con EDC (1,531 g, 7,98 mmol) y HOBT (1,223 g, 7,98 mmol) y se agitó a
 temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se trató con NH₃ 0,5 M en 1,4-dioxano (29,0 ml, 14,5 mmol) y se agitó
 durante 35 min. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y
 se secó. El sólido se trituró en MeOH, se recogió por filtración y se secó para proporcionar (*RS*)-5-bromo-8-carbamoil-
 30 6-cloro-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (1,91 g, 64
 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 413, 415, 417 (*M*+*H*)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,14
 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 4,14-3,99 (m, 2H), 3,27 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,13-2,92 (m, 2H), 2,65 (d, *J* =
 17,2 Hz, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,79 (dt, *J* = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

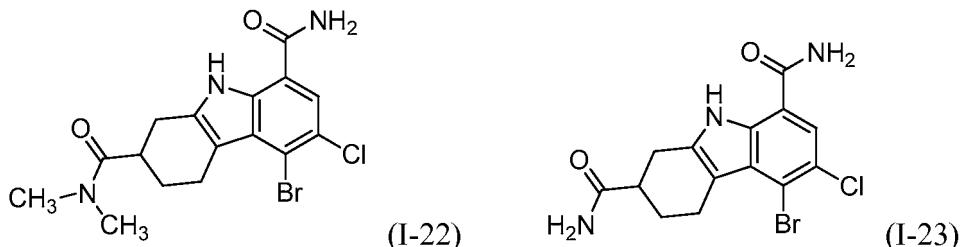
Intermedio 21:

35 Una suspensión de (*RS*)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo
 (587 mg, 1,42 mmol) en THF (5 ml) se agitó en un baño de hielo-agua y se trató en porciones con hidruro de litio y
 40 aluminio (188 mg, 4,97 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se trató con NH₄Cl acuoso saturado
 y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron.
 El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (grado
 45 del 20-100 %), para proporcionar (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-
 carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (380 mg, 61 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 371, 373,
 375 (*M*+*H*)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (s a, 1H), 4,67-4,60 (m,
 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 1,72-
 1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 3H).

Intermedios 22 y 23

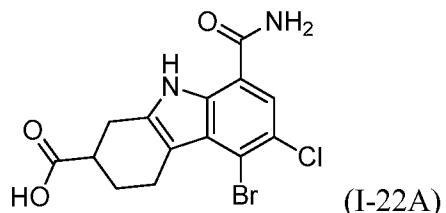
(*RS*)-5-bromo-6-cloro-*N*²,*N*²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (I-22) y

- 5 (RS)-5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (I-23)



Intermedio 22A: Ácido (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico

10



Una suspensión de (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo impuro [contaminado con (RS)-5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida, intermedio 11C] (1,00 g, 2,50 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,250 g, 6,26 mmol) en una mezcla de THF-EtOH-agua (3:1:1, 29,4 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 h, la mezcla se concentró. El residuo se suspendió en agua y se acidificó (pH 1-2) con HCl acuoso 1 M. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxílico en forma de un sólido (1,19 g, 78 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 371, 373, 375 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,34 (s a, 1H), 11,27-11,13 (m, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (s a, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 3,06-2,65 (m, 4H), 2,20-2,01 (m, 1H), 1,87-1,63 (m, 1H). Este material estaba contaminado (aproximadamente 30 %) con (RS)-5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida, que estaba presente en el 'material de partida. Espectro de masas m/z 370, 372, 374 ($M+H$)⁺. El material impuro se usó en la siguiente reacción.

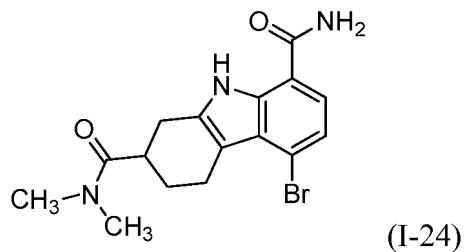
25 Intermedios 22 y 23:

Una mezcla de ácido (*RS*)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxílico impuro [contaminado con (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida] (1,19 g, 3,20 mmol), EDC (0,921 g, 4,80 mmol), HOBT (0,736 g, 4,80 mmol) y dimetilamina (4,80 ml, 9,61 mmol) en THF (47,4 ml) y DCM (23,7 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g), eluyendo con MeOH-EtOAc (4:96), para proporcionar (*RS*)-5-bromo-6-cloro-*N,N*-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida [Intermedio 22] en forma de un sólido (0,585 g, 44 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 398, 400, 402 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (s a, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,10-2,82 (m, 10H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 1H). También se aisló (*RS*)-5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida [Intermedio 23], presente en el material de partida, en forma de un sólido (0,300 g). Espectro de masas *m/z* 370, 372, 374 (M+H)⁺.

Intermedio 24

40

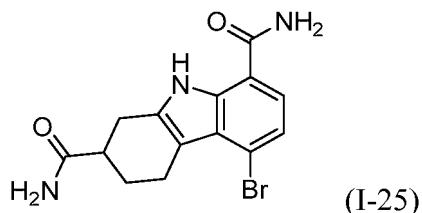
(RS)-5-bromo-*N*²,*N*²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 22, el ácido (RS)-5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxílico [preparado de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 49-3] se convirtió en (RS)-5-bromo-*N*²,*N*²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida al 99 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 364, 366 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 16,2, 3,4 Hz, 1H), 3,10-3,00 (m, 4H), 2,98-2,81 (m, 6H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 1H).

Intermedio 25

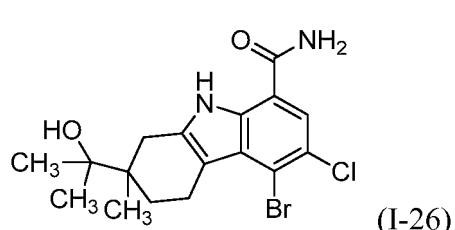
(RS)-5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida



Una mezcla de ácido (RS)-5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxílico [preparado de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 49-3] (0,3 g, 0,890 mmol), HOBT (0,164 g, 1,07 mmol), DIEA (0,622 ml, 3,56 mmol), EDC (0,205 g, 1,07 mmol) y NH₄Cl (0,095 g, 1,78 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se filtró para recoger un precipitado, que se lavó con agua y EtOAc y se secó al aire para proporcionar un sólido. Las capas del filtrado se separaron, y la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se combinó con el sólido para proporcionar (RS)-5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida en forma de un sólido de color blanquecino, usado sin más purificación. Espectro de masas *m/z* 336, 338 (M+H)⁺.

Intermedio 26

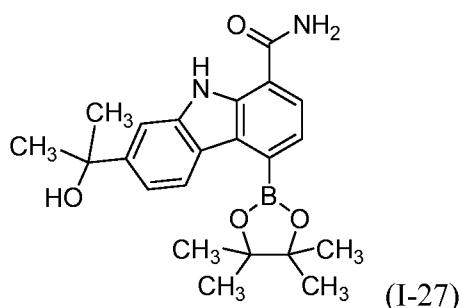
(RS)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



Una suspensión de (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-cloro-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo [Intermedio 21B] (635 mg, 1,54 mmol) en THF (10 ml) se agitó en un baño de hielo seco-acetona y se trató gota a gota con metillitio 1,6 M en éter (6,71 ml, 10,7 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se trató con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo 3 veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 20-100 %), para proporcionar material impuro que se sometió otra vez a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con amoniaco metanólico-DCM (gradiente del 3-10 %), para proporcionar (RS)-5-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, superior al rendimiento cuantitativo, que contiene disolventes residuales), usado sin más purificación. Espectro de masas *m/z* 399, 401, 403 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,84 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 6H), 0,84 (s, 3H).

Intermedio 27

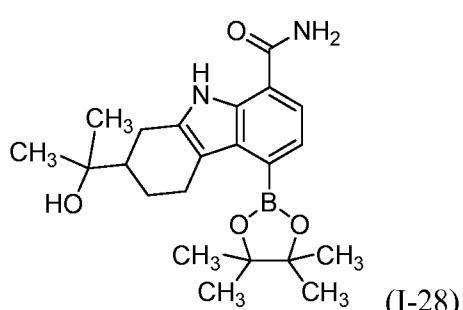
7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida



Una mezcla de 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-2] (3,00 g, 8,64 mmol), 5 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,19 g, 8,64 mmol) y acetato potásico (2,12 g, 21,6 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (0,353 g, 10 0,432 mmol) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante otros 5 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g + 12 g, columnas apiladas), eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (2,79 g, 82 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 377 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺.

Intermedio 28

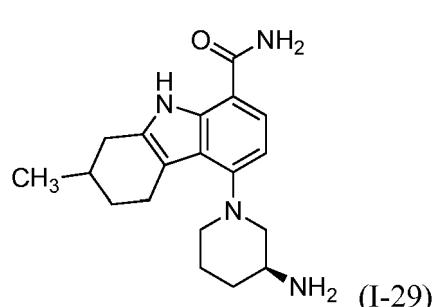
15 (RS)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 27, la (RS)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-1] se convirtió en (RS)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida al 79 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 16,8, 4,5 Hz, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 13H), 1,15 (m, 6H).

Intermedio 29

30 5-(3-(S)-aminopiperidin-1-il)-2-(RS)-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de diastereómeros)

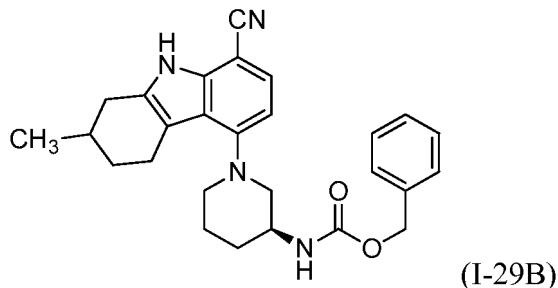


35 Intermedio 29A: (RS)-5-bromo-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carbonitrilo



Una solución de *(RS*)-5-bromo-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 2] (325 mg, 1,06 mmol) en THF (7,5 ml) se trató con oxicloruro de fósforo (0,789 ml, 8,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 42 h, la mezcla se concentró y el residuo se agitó en EtOAc. Se eliminó un precipitado por filtración y el filtrado se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 5-50 %), para proporcionar *(RS*)-5-bromo-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (202 mg, 66 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 289, 291 (M+H)⁺ y 599, 601, 603 (2M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,33 (dd, *J* = 16,6, 9,8 Hz, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,43 (dtd, *J* = 13,1, 10,9, 5,6 Hz, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

15 Intermedio 29B: (1-(8-ciano-2-(RS)-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-yl)piperidin-3-(S)-yl)carbamato de bencilo



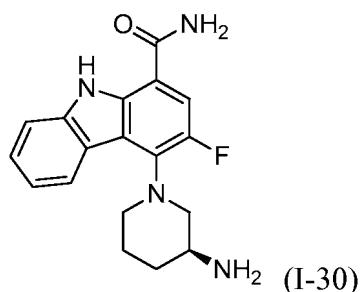
20 Una mezcla de *(RS*)-5-bromo-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo (0,19 g, 0,657 mmol), (S)-piperidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,162 g, 0,690 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno (0,020 g, 0,033 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,030 g, 0,033 mmol) y Cs₂CO₃ (0,300 g, 0,920 mmol) en 1,4-dioxano (7,30 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno en un recipiente cerrado herméticamente. Después de 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con THF y se filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con THF y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 10-20 %) para proporcionar (1-(8-ciano-2-(RS)-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-yl)piperidin-3-(S)-yl)carbamato de bencilo, una mezcla de diastereómeros, en forma de un sólido de color amarillo claro (0,179 g, 62 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 443 (M+H)⁺.

25 30 Intermedio 29:

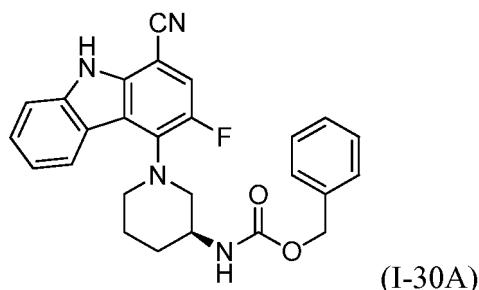
Una suspensión de (1-(8-ciano-2-(RS)-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-yl)piperidin-3-(S)-yl)carbamato de bencilo (0,179 g, 0,337 mmol) en H₂SO₄ acuoso al 80 % (1,12 ml) se calentó a 60 °C. Después de 3 h, la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. El pH de la mezcla se ajustó a 9-10 con KOH acuoso y Na₂CO₃ sólido y se extrajo con 3:1 cloroformo-isopropanol. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 5-(3-(S)-aminopiperidin-1-yl)-2-(RS)-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, una mezcla de dos diastereómeros, en forma de un sólido de color pardo claro (0,173 g, 99 % de rendimiento), que se usó sin más purificación. Espectro de masas *m/z* 327 (M+H)⁺.

35 40 Intermedio 30

Clorhidrato de (S)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida



Intermedio 30A: (S)-bencilo (1-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-il) carbamato de (S)-bencilo



5

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 29B, el 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 8] se convirtió en (1-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-bencilo. Espectro de masas m/z 443 ($M+H$)⁺.

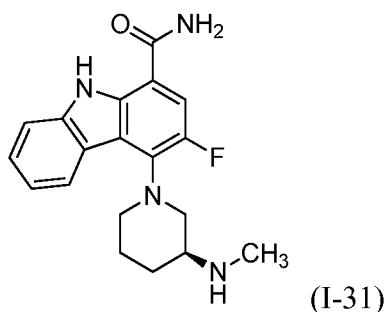
10

Intermedio 30:

Una mezcla de (1-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)piperidin-3-il) carbamato de (S)-bencilo (100 mg, 0,226 mmol), clorotrimetilsilano (2,0 ml, 15,7 mmol) y agua (1,0 ml, 55,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió más clorotrimetilsilano (1,0 ml) y la agitación continuó durante otro día. La capa acuosa de la mezcla se separó y se concentró para proporcionar clorhidrato de (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido verde amarillento (78 mg, 95 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 327 ($M+H$)⁺

20 Intermedio 31

(S)-3-fluoro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida

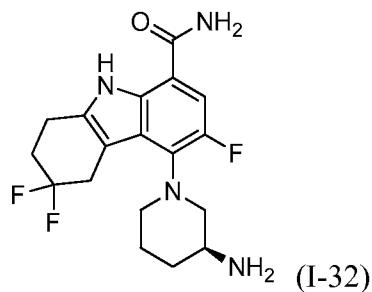


25

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 30 pero sustituyendo metil(piperidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de bencilo, la 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 8] se convirtió en clorhidrato de (S)-3-fluoro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida. Este material se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc y la fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar (S)-3-fluoro-4-(3-(metilamino) piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo. Espectro de masas m/z 341 ($M+H$)⁺.

Intermedio 32

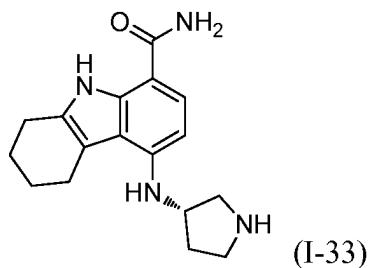
35 (S)-5-(3-aminopiperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



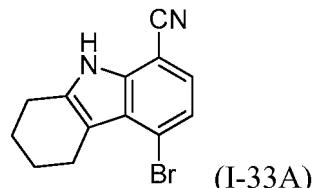
5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 29, la 5-bromo-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 6] se convirtió en (S)-5-(3-aminopiperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida. Espectro de masas m/z 367 ($M+H$)⁺

Intermedio 33

10 (S)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

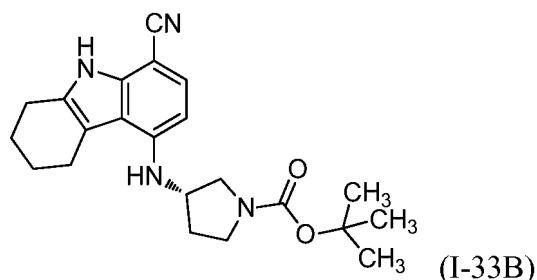


Intermedio 33A: 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo



15 Una mezcla de 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 1] (355 mg, 1,21 mmol) y THF (9 ml) se trató con oxicloruro de fósforo (1,01 ml, 10,9 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C. Después de 4 h, la mezcla se concentró y el residuo se trató con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y agua y se secó al vacío. El sólido residual se suspendió en tolueno y se concentró al vacío dos veces, después se secó otra vez al vacío para proporcionar 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo (322 mg, 87 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 275, 277 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,98 (s a, 2H), 2,73 (s a, 2H), 1,80 (s a, 4H).

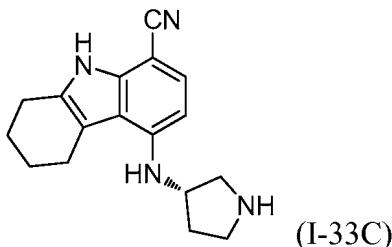
20 25 Intermedio 33B: (S)-3-((8-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 29B pero sustituyendo el (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de bencilo, el 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo se convirtió en (S)-3-((8-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo al 77 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 381 ($M+H$)⁺, 325 ($M+H-C_4H_8$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 11,19 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,17 (s a, 1H), 3,72-3,52 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 2H), 3,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,91 (s a, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,20 (s a, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,77 (s a, 4H), 1,40 (2s, 9H).

5 Intermedio 33C: (S)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo sal de TFA



10 Una solución de (S)-3-((8-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (317 mg, 0,833 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con TFA (4 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se concentró y se secó al vacío para proporcionar (S)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo en forma de la sal de TFA (325 mg), que se usó sin más purificación. Espectro de masas *m/z* 281 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,53-4,32 (m, 1H), 3,66-3,36 (m, 4H), 3,02 (s a, 2H), 2,75 (s a, 2H), 2,51 (td, J = 14,2, 8,1 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 1H), 1,91 (s a, 4H).

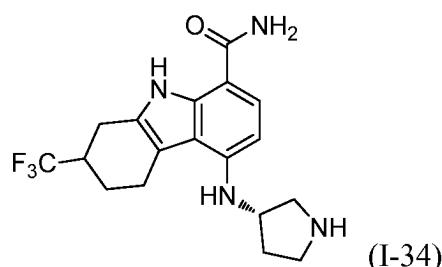
15

Intermedio 33:

Una mezcla de (S)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carbonitrilo sal de TFA (325 mg, 0,824 mmol) y H₂SO₄ acuoso al 80 % (2,5 ml, 37,5 mmol) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se añadió a NaOH acuoso a 0 °C (pH final de aproximadamente 9) y la mezcla se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar (S)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 92 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 299 (M+H)⁺.

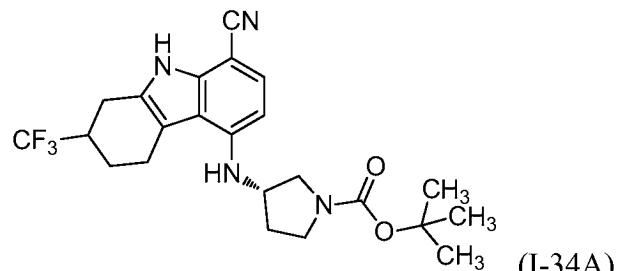
25 Intermedio 34

5-(pirrolidin-3-(S)-ilamino)-2-(*RS*)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



30

Intermedio 34A: 3-(S)-((8-ciano-2-(*RS*)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros)



35

Siguiendo los procedimientos usados para preparar los intermedios 33A y 33B, la (*RS*)-5-bromo-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 4] se convirtió en 3-(S)-((8-ciano-2-(*RS*)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, una mezcla de diastereómeros.

40

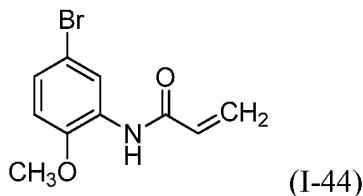
Espectro de masas *m/z* 449 (M+H)⁺, 393 (M+H-C₄H₈)⁺

Intermedio 34:

5 Siguiendo los procedimientos usados para convertir el intermedio 33B en Intermedio 33, el 3-(S)-((8-ciano-2-(RS)-trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 5-(pirrolidin-3-(S)-ilamino)-2-(RS)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de una mezcla de diastereómeros. Espectro de masas *m/z* 367 (M+H)⁺.

Intermedio 44

10 *N*-(5-bromo-2-metoxifenil)acrilamida

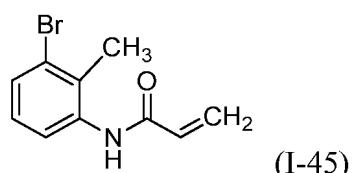


15 Una solución de 5-bromo-2-metoxianilina (500 mg, 2,48 mmol) en DCM (12 ml) se trató secuencialmente con DIEA (0,562 ml, 3,22 mmol) y cloruro de aciloílo (0,211 ml, 2,60 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16,25 h, la solución se concentró al vacío para proporcionar un almíbar de color pardo claro. El material se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 20-100 %), para proporcionar *N*-(5-bromo-2-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color blanco (570 mg, 90 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 256, 258 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,52-6,37 (m, 1H), 6,36-6,21 (m, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,1, 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

20

Intermedio 45

25 *N*-(3-bromo-2-metilfenil)acrilamida

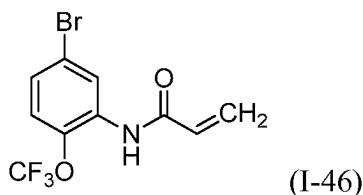


30 Una solución de 3-bromo-2-metilanilina (500 mg, 2,69 mmol) y DIEA (0,563 ml, 3,22 mmol) en DCM (13,4 ml) se trató con cloruro de aciloílo (0,218 ml, 2,69 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera saturada. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar *N*-(3-bromo-2-metilfenil)acrilamida en forma de un sólido (580 mg, 90 % de rendimiento, 85% de pureza), usado sin más purificación. Espectro de masas *m/z* 240, 242 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,2, 2,0 Hz, 1H), 5,82-5,74 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

35

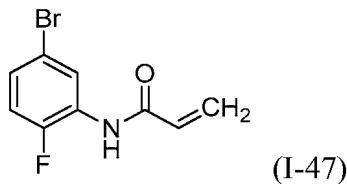
Intermedio 46

40 *N*-(5-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida



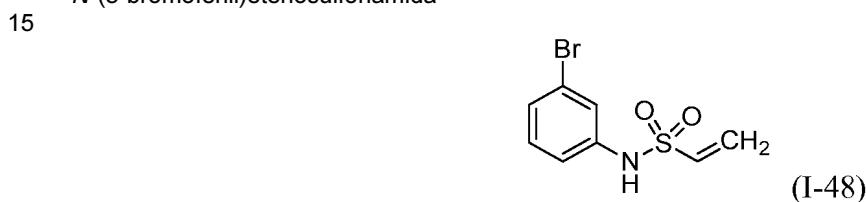
45 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 44, la 5-bromo-2-trifluorometoxianilina se convirtió en *N*-(5-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida en forma de un sólido de color blanco con un 75 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 310, 312 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 6,54-6,43 (m, 1H), 6,37-6,22 (m, 1H), 5,89 (dd, *J* = 10,1, 1,1 Hz, 1H).

Intermedio 47

N-(5-bromo-2-fluorofenil)acrilamida

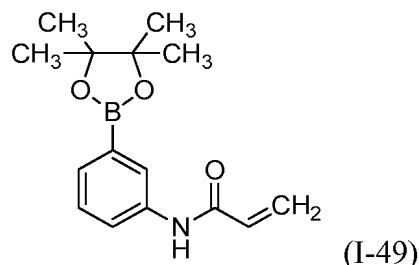
Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 44, la 5-bromo-2-fluoroanilina se convirtió en *N*-(5-bromo-2-fluorofenil)acrilamida en forma de un sólido de color castaño con un 93 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 244, 246 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 8,6, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 6,56-6,43 (m, 1H), 6,36-6,21 (m, 1H), 5,87 (dd, *J* = 10,3, 1,1 Hz, 1H).

Intermedio 48

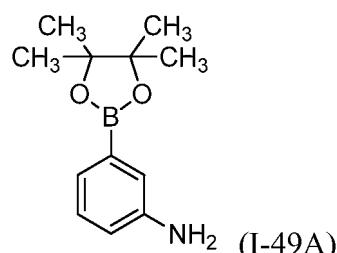
N-(3-bromofenil)etenosulfonamida

Una solución de 3-bromoanilina (1,00 ml, 9,18 mmol) en DCM (77 ml) se agitó en un baño de hielo-agua y se trató con DIEA (2,41 ml, 13,8 mmol), después se trató gota a gota con cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,15 ml, 11,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con más cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,48 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h más. La mezcla se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 M y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 10-30 %). El producto en bruto se sometió otra vez cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g), eluyendo con DCM, para proporcionar *N*-(3-bromofenil)etenosulfonamida en forma de un almíbar de color amarillo claro (400 mg, 17 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 16,4, 9,8 Hz, 1H), 6,37-6,31 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H).

Intermedio 49

N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida

35 Intermedio 49A: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



Una mezcla de 3-bromoanilina (1,00 g, 5,81 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,55 g, 6,10 mmol) y acetato potásico (1,14 g, 11,6 mmol) en 1,4-dioxano (14,5 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2(dppf)$ DCM (0,114 g, 0,140 mmol) y se burbujeó con nitrógeno durante 5 min más. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2,75 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se

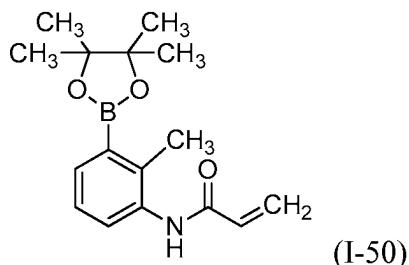
5 filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con EtOAc y THF. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 10-25 %), para proporcionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en forma de un sólido de color blanquecino (1,27 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masas m/z 220 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,13 (m, 3H), 6,82-6,77 (m, 1H), 3,64 (s a, 2H), 1,35 (s, 12H).

10 Intermedio 49:

Una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,300 g, 1,37 mmol) y DIEA (0,311 ml, 1,78 mmol) en DCM (9,1 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de aciloílo (0,117 ml, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, después se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 15-40 %), para proporcionar *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en forma de un sólido de color blanco (0,292 g, 78 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 270 ($M+H$)⁺.

20 Intermedio 50

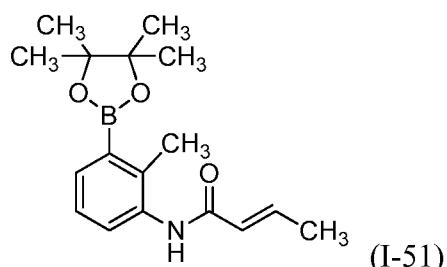
N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida



25 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 49, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida con un 80 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 288 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,48-6,40 (m, 1H), 6,32 (s a, 1H), 5,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio 51

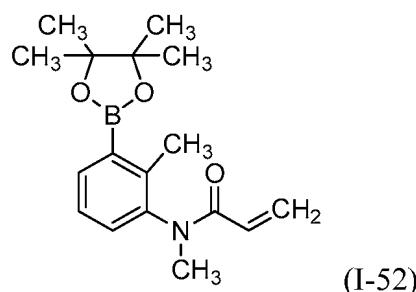
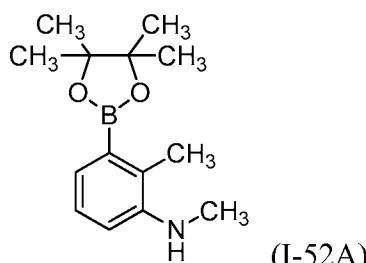
(*E*)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida



40 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 49 pero sustituyendo el cloruro de (*E*)-but-2-enoilo por cloruro de aciloílo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 50-1] se convirtió en (*E*)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida con un 85 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 302 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,28 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83-6,66 (m, 1H), 6,21 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 12H).

45 Intermedio 52

N-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida

Intermedio 52A: *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

5

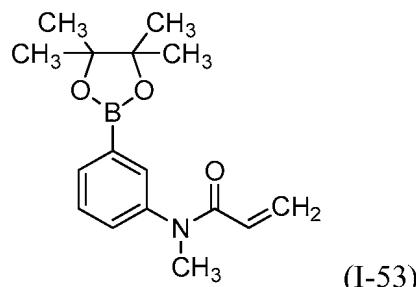
Una mezcla de 3-bromo-*N*,2-dimetilanilina (1,90 g, 9,50 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,53 g, 9,97 mmol) y acetato potásico (1,86 g, 19,0 mmol) en 1,4-dioxano (23,7 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2(dppf)$ DCM (0,194 g, 0,237 mmol) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante otros 5 min, después se calentó a refluxo. Después de 2,75 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE® y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 5-15 %), para proporcionar *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en forma de un sólido ceroso de color blanquecino (2,26 g, 96 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 249 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,12 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 3,63 (s a, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Intermedio 52:

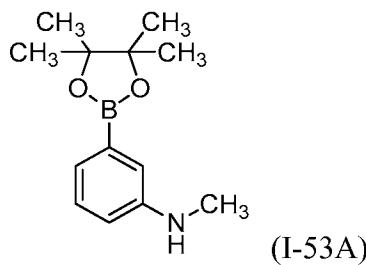
Una solución de *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,71 g, 2,87 mmol) y DIEA (0,652 ml, 3,73 mmol) en DCM (14,4 ml), se enfrió en un baño de hielo, se trató con cloruro de acriloilo (0,245 ml, 3,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 15-35 %), para proporcionar *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en forma de un sólido de color blanco (0,845 g, 98 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 302 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,37 (dd, J = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

Intermedio 53

30 *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida

Intermedio 53A: *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

35



- 5 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 52A, la 3-bromo-*N*-metilanilina se convirtió en *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilina con rendimiento cuantitativo. Espectro de masas *m/z* 234 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (ddd, J = 7,7, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 4,02-3,43 (b, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

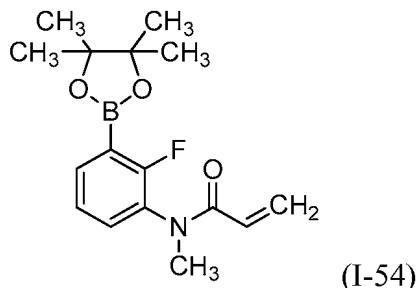
Intermedio 53:

- 10 Siguiendo el procedimiento usado en la conversión del intermedio 52A en el intermedio 52, la *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilina se convirtió en *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)acrilamida con un 88 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 288 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,37 (dd, J = 16,7, 2,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 10,3, 2,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

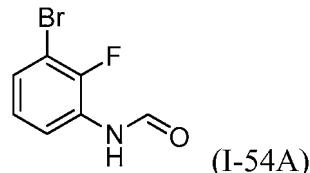
15

Intermedio 54

N-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)-*N*-metilacrilamida



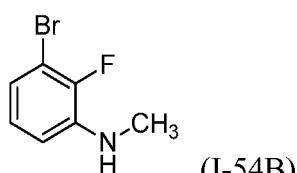
20

Intermedio 54A: 2*N*-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida

25

- Una solución de 3-bromo-2-fluoroanilina (1,00 g, 5,26 mmol) en ácido fórmico (1,99 ml, 52,6 mmol) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida en forma de un sólido de color beige (1,02 g, 89 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 218, 220 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,40-8,17 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,0, 6,6, 1,4 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H).

30

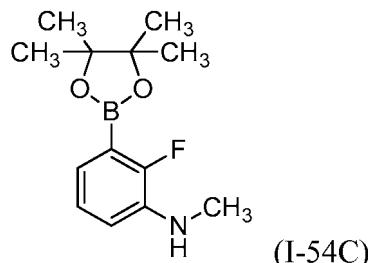
Intermedio 54B: 3-bromo-2-fluoro-*N*-metilanilina

35

Una solución de *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida (1,00 g, 4,59 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota

a gota con complejo de borano-metil sulfuro (6,88 ml, 13,8 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se trató lentamente con HCl acuoso 1 M. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se trató con NaOH acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-N-metilanilina en forma de un aceite incoloro (0,800 g, 85 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 204, 206 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92-6,86 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,03 (s a, 1H), 2,88 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

10 Intermedio 54C: 2-fluoro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



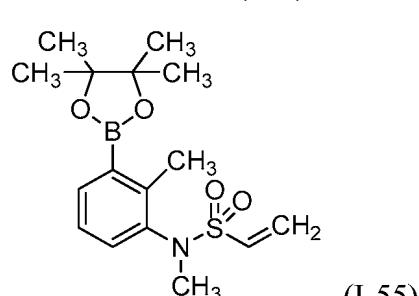
15 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 52A, la 3-bromo-2-fluoro-N-metilanilina se convirtió en 2-fluoro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina con un 71 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 252 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 4,07-3,85 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,38-1,32 (m, 12H).

Intermedio 54:

20 Siguiendo el procedimiento usado en la conversión del intermedio 52A en el intermedio 52, la 2-fluoro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metilacrilamida con un 56 % de rendimiento. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,06 (m, 1H), 6,37 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,16-5,87 (m, 1H), 5,52 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

25 Intermedio 55

N-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etenosulfonamida

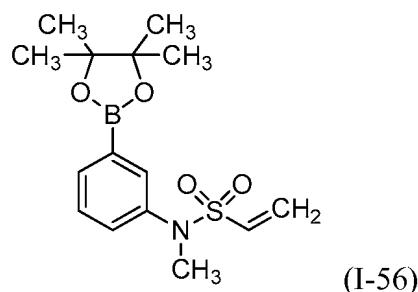


30 Una solución de *N*,*N*-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Intermedio 52A] (0,500 g, 2,02 mmol) en DCM (10,1 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con DIEA (0,530 ml, 3,03 mmol), después se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,254 ml, 2,43 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 10-20 %), para proporcionar *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etenosulfonamida en forma de un sólido ceroso de color blanco (0,432 g, 63 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 338 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 16,5, 9,9 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Intermedio 56

N-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etenosulfonamida

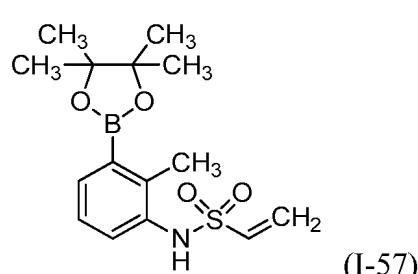
45



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 55, la *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)anilina [Intermedio 53A] se convirtió en *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)fenil)etenosulfonamida con un 61 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 324 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-
d₆) δ 7,62-7,54 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 16,4, 10,0 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* =
16,5 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

Intermedio 57

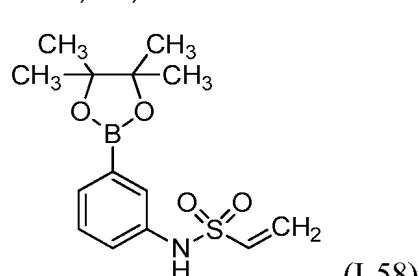
10 *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)etenosulfonamida



15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 55, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)anilina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 46-
1, etapa 1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)etenosulfonamida con un 49 %
20 de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 324 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H),
7,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,5, 9,9 Hz, 1H), 5,99-5,89 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (s,
12H).

Intermedio 58

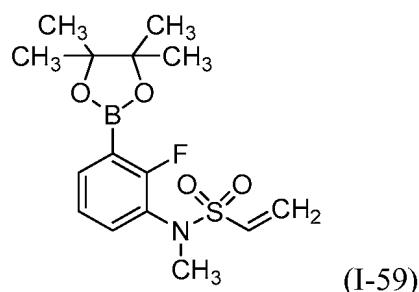
25 *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)etenosulfonamida



30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 55, la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilina [Intermedio 49A] se convirtió en *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)etenosulfonamida con un 40 % de
rendimiento. Espectro de masas *m/z* 310 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* =
2,2 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 16,5, 9,9 Hz, 1H), 6,34-6,26 (m, 2H), 5,97 (d, *J* = 9,9 Hz,
1H), 1,36 (s, 12H).

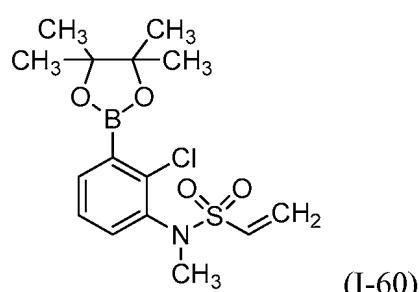
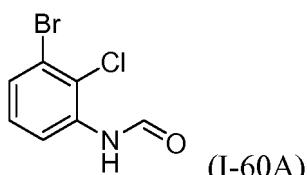
Intermedio 59

35 *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)-*N*-metiletenosulfonamida

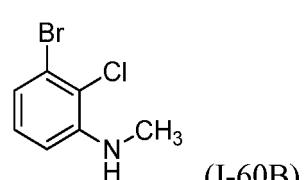


5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 55, la 2-fluoro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilina [Intermedio 54C] se convirtió en *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)-*N*-metiletenosulfonamida.

Intermedio 60

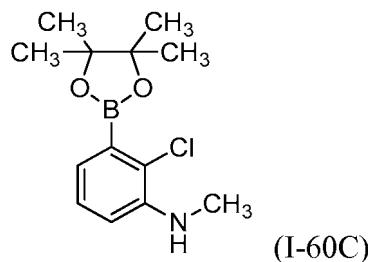
10 *N*-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)-*N*-metiletenosulfonamidaIntermedio 60A: *N*-(3-bromo-2-clorofenil)formamida

15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 54A, la 3-bromo-2-cloroanilina se convirtió en *N*-(3-bromo-2-clorofenil)formamida con un 97 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 234, 236, 238 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H).

Intermedio 60B: 3-bromo-2-cloro-*N*-metilanilina

25 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 54B, la *N*-(3-bromo-2-clorofenil)formamida se convirtió en 3-bromo-2-cloro-*N*-metilanilina con un 97 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 220, 222, 224 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09-7,01 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,54 (s a, 1H), 2,93 (d, *J*=5,1 Hz, 3H).

30 Intermedio 60C: 2-cloro-*N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilina



5 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 52A, la 3-bromo-2-chloro-N-metilanilina se convirtió en 2-cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina con un 72 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 268, 270 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21-7,15 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 2,91 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,39 (s, 12H).

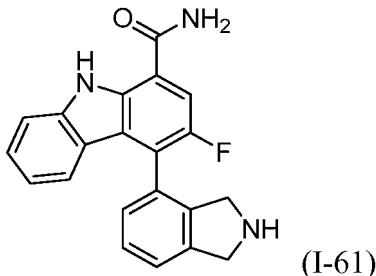
Intermedio 60:

10 Siguiendo el procedimiento usado para convertir el intermedio 55A en el intermedio 55, la 2-cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metiletenosulfonamida con un 54 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 358, 360 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78-7,62 (m, 1H), 7,60-7,45 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,74-6,55 (m, 1H), 6,23 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

15

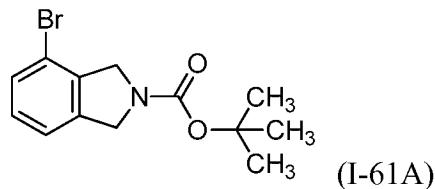
Intermedio 61

(*RS*)-3-fluoro-4-(isoindolin-4-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



20

Intermedio 61A: 4-bromoisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

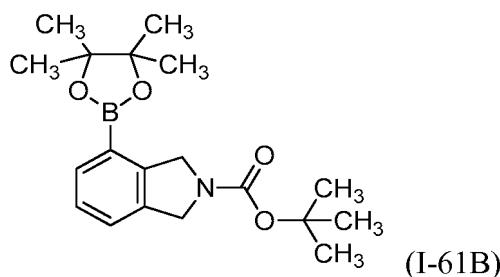


25

Una solución de clorhidrato de 4-bromoisoindolina (1,40 g, 5,97 mmol) en DMF (30 ml) se trató con trietilamina (2,50 ml, 17,9 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,08 ml, 8,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (65 ml) y se lavó tres veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-30 %), para proporcionar 4-bromoisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 91 % de rendimiento).

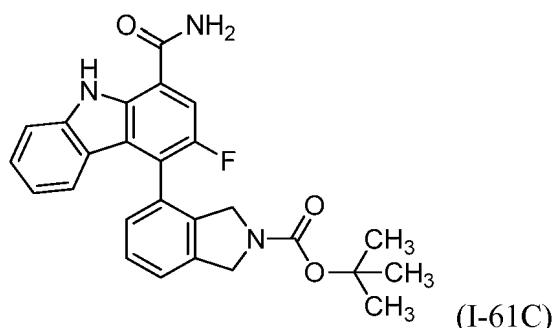
30

Intermedio 61B: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-bromoisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 5,70 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,74 g, 6,84 mmol), acetato potásico (1,68 g, 17,1 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dpdf})$ DCM (0,466 g, 0,570 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se burbujeó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-30 %), para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 76 % de rendimiento).

10 Intermedio 61C: 4-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo



15 Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 8] (40 mg, 0,130 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (47,2 mg, 0,137 mmol), K_2HPO_4 (68,1 mg, 0,391 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (4,24 mg, 6,51 μmol) en THF (1,00 ml) y agua (0,250 ml) se burbujeó con nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-100 %), para proporcionar 4-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro (41 mg, 71 % de rendimiento).

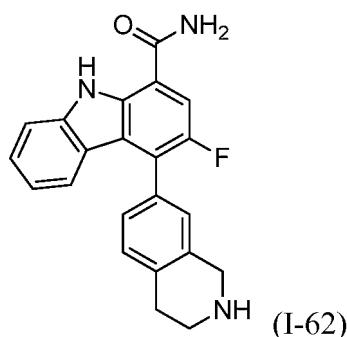
Intermedio 61:

25 Una solución de 4-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (41 mg, 0,092 mmol) y TFA (0,500 ml, 6,49 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró para proporcionar 3-fluoro-4-(isoindolin-4-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA en forma de un sólido de color amarillo (38,9 mg, 92 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,86 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,39 (ddd, $J = 8,3, 6,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 4,82-4,79 (m, 2H), 4,43 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H).

Intermedio 62

3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA

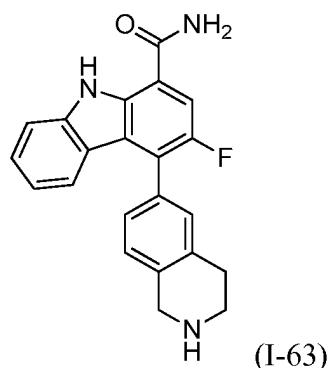
35



5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 61, el 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas m/z 360 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,89 (ddd, J = 8,1, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,76-3,57 (m, 2H), 3,48-3,20 (m, 2H) oculto bajo el pico residual de MeOH].

10 Intermedio 63

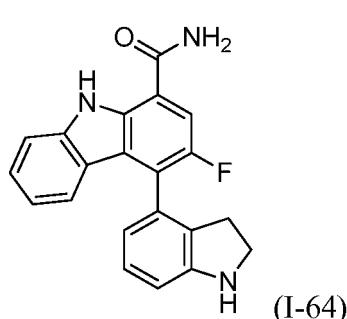
10 3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



15 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 61, el clorhidrato de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina se convirtió en 3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas m/z 360 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 3H), 7,36 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 4,54 (ABc, J = 17,1 Hz, 2H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H).

20 Intermedio 64

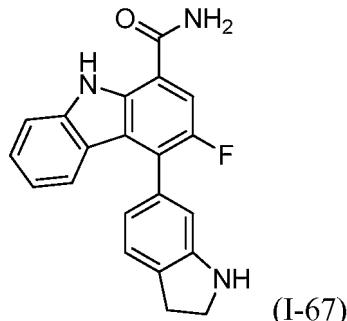
20 3-fluoro-4-(indolin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 61, la 4-bromoindolina se convirtió en 3-fluoro-4-(indolin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas m/z 346 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,88 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,78-7,61 (m, 4H), 7,40 (ddd, J = 8,3, 5,3, 3,0 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 3,93-3,76 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H).

30 Intermedio 67

3-fluoro-4-(indolin-6-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA

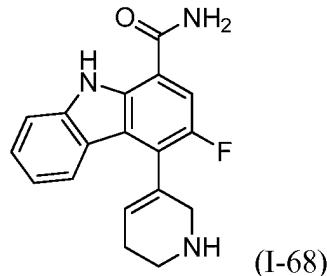


- 5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 61, la 6-bromoindolina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la publicación de PCT n.º WO 2010/093949, el ejemplo 82, etapa 1] se convirtió en 3-fluoro-4-(indolin-6-il)-9-H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas m/z 346 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H).

10

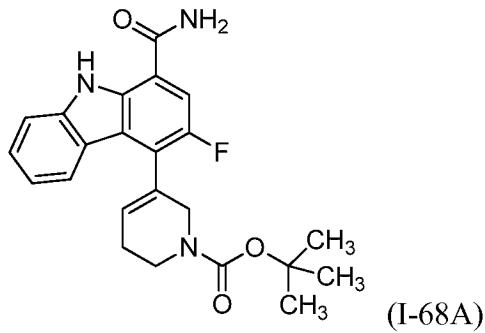
Intermedio 68

3-fluoro-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



15

Intermedio 68A: 3-(1-carbamoil-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



20

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 8] (120 mg, 0,391 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (169 mg, 0,547 mmol), K₃PO₄ acuoso 2 M (0,391 ml, 0,781 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (20 mg, 0,031 mmol) en THF (1,5 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

25 en THF (1,5 mL) se purgó con nitrógeno y se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla se calmó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-50 %), para proporcionar 3-(1-carbamoi-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro (73 mg, 46 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 354 (M+H-C₄H₈)⁺.

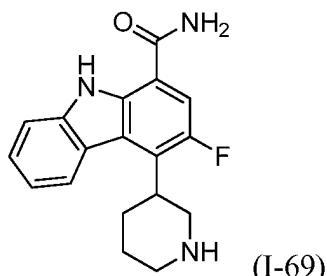
30 Intermedio 68:

Siguiendo el procedimiento usado para convertir el intermedio 33B en el intermedio 33C, el 3-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 3-fluoro-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas *m/z* 310 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,19-8,09 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 8,2, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J*

= 8,0, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,31 (dt, J = 3,9, 2,0 Hz, 1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,64-3,53 (m, 2H), 2,76 (s a, 2H).

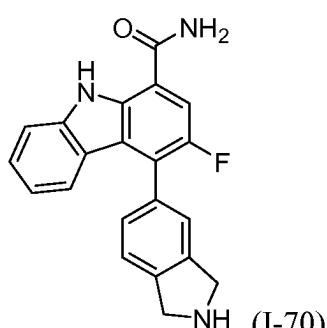
Intermedio 69

5 (RS)-3-fluoro-4-(piperidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



- 10 Una mezcla de 3-(1-carbamoil-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo [Intermedio 68A] (88 mg, 0,215 mmol) y Pd al 5 % sobre carbón (46 mg, 0,021 mmol) en MeOH (6 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (344,738 kPa (50 psi)). La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se disolvió en DCM (1 ml), se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (PHENOMENEX® Luna Axia C₁₈ columna, 5 m, 30 x 100 mm, eluyendo con metanol-agua que contiene TFA al 0,1 %, gradiente del 20-100 %, 40 ml/min) para proporcionar (RS)-3-fluoro-4-(piperidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA en forma de un sólido de color blanco (44 mg, 49 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 312 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,30-8,24 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,30-2,04 (m, 4H).
- 15
- 20 Intermedio 70

3-fluoro-4-(isoindolin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA



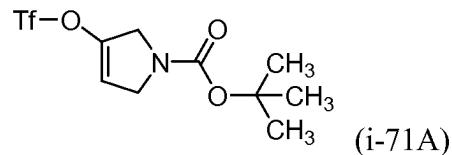
- 25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 35, el 5-(1-carbamoil-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 3-fluoro-4-(isoindolin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas *m/z* 346 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,36 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 4,81 (s, 4H).
- 30

Intermedio 71

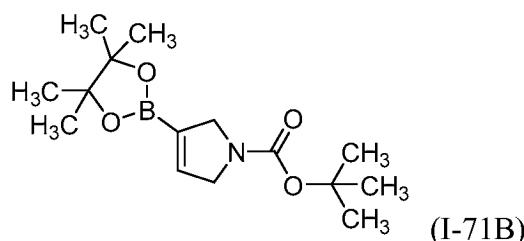
4-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA

- 35
- (I-71)

Intermedio 71A: 3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 LHMDS 1 M en tolueno (30,9 ml, 30,9 mmol) se añadió a una solución en agitación de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,2 g, 28,1 mmol) en THF (75 ml) a -60 °C, en agitación durante 15 min, después se añadió una solución de *N,N*-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (11,03 g, 30,9 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se dejó volver a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-DCM 100:0 a 0:100 de gradiente) para proporcionar 3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 34,8 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,96-5,60 (m, 1H), 4,44-4,05 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).
- 10
- 15 Intermedio 71B: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 20 Una mezcla de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,399 g, 0,489 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,48 g, 9,77 mmol), 3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 9,77 mmol) y acetato potásico (1,92 g, 19,5 mmol) en dioxano (50 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó (MgSO_2) y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente) para proporcionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 45,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,54-6,36 (m, 1H), 4,36-4,02 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,32-1,17 (m, 12H).
- 25

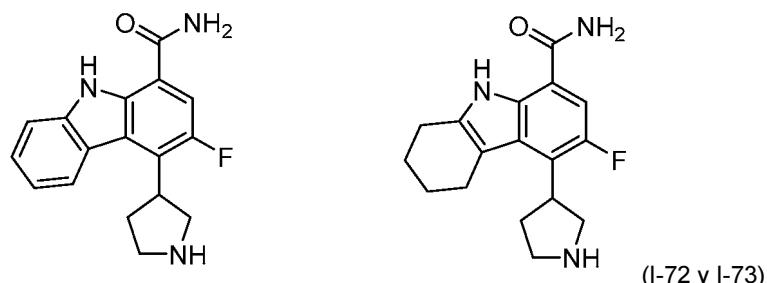
Intermedio 71:

- 30 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 68, el 3-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 4-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,13-8,07 (m, 1H), 7,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 8,1, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 4H).

- 35 Intermedios 72 y 73

(RS)-3-fluoro-4-(pirrolidin-3-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA y

(RS)-6-fluoro-5-(pirrolidin-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida sal de TFA



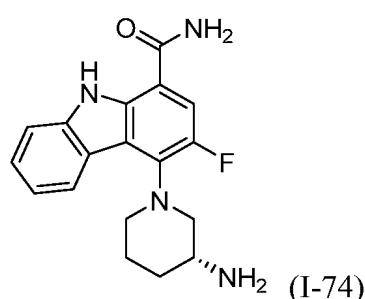
Una mezcla de 3-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (54 mg,

0,14 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % (47,9 mg, 0,068 mmol) en MeOH (10 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (344,738 kPa (50 psi)). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (1 ml), se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna YMC ODS 5 μ 30 x

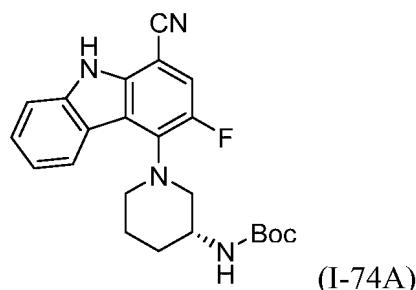
- 5 250 mm, eluyendo con metanol-agua que contiene TFA al 0,1 %, gradiente del 10-100 %, 40 ml/min) para proporcionar (*RS*)-3-fluoro-4-(pirrolidin-3-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA [Intermedio 72] (32 mg, 61 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 298 ($\text{M}+\text{H})^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (td, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 8,1, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 3,91-3,73 (m, 2H), 3,72-3,53 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H). Y (*RS*)-6-fluoro-5-(pirrolidin-3-il)-2,3,4,9-10 tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida sal de TFA [Intermedio 73] (15 mg, 28,7 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 302 ($\text{M}+\text{H})^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,41 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,77-3,57 (m, 3H), 3,55-3,43 (m, 1H), 2,97 (s a, 2H), 2,82 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,60-2,34 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 4H).

Intermedio 74

- 15 (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida



- 20 Intermedio 74A: (*R*)-(1-(1-ciano-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)piperidin-3-il) carbamato de *terc*-butilo



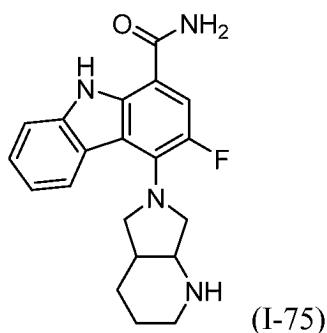
- 25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 29B, el 4-bromo-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carbonitrilo se convirtió en (*R*)-(1-(1-ciano-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo. Espectro de masas *m/z* 409 ($\text{M}+\text{H})^+$.

Intermedio 74:

- 30 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 30, el (*R*)-(1-(1-ciano-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo se convirtió en (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas *m/z* 327 ($\text{M}+\text{H})^+$.

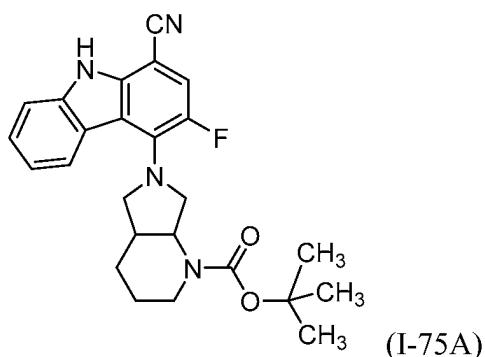
Intermedio 75

- 35 (*RS*)-*cis*-3-fluoro-4-(octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



Intermedio 75A: 6-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de (RS)-cis-terc-butilo

5



Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 29B, el 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carbonitrilo se convirtió en 6-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de (RS)-cis-terc-butilo. Espectro de masas m/z 435 ($M+H$)⁺.

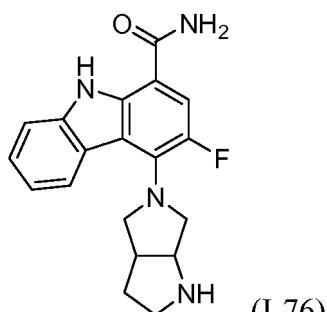
10 Intermedio 75:

15 Se añadió H_2O_2 acuoso (35 %, 0,13 ml, 1,49 mmol) gota a gota a una solución de 6-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de (RS)-cis-terc-butilo (65 mg, 0,15 mmol) y KOH acuoso al 30 % (0,140 ml, 0,75 mmol) en DMSO (1,5 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se agitó en TFA (1 ml, 12,98 mmol) y DCM (1 ml) durante 30 min y se concentró. El material en bruto se purificó usando HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ ; columna 30 x 100 mm, eluyendo con metanol-agua que contiene TFA al 0,1 %, gradiente del 30-100 %, 40 ml/min) para proporcionar (RS)-cis-3-fluoro-4-(octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA (46,3, 66,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. Espectro de masas m/z 353 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,55 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H).

25

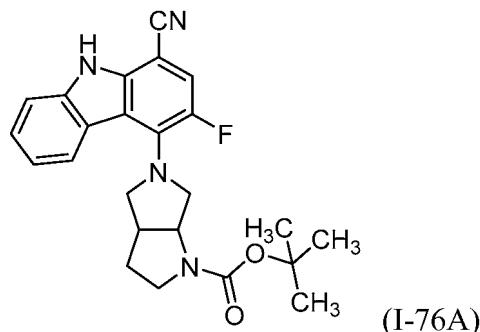
Intermedio 76

(RS)-cis-3-fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



30

Intermedio 76A: 5-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de (RS)-cis-terc-butilo



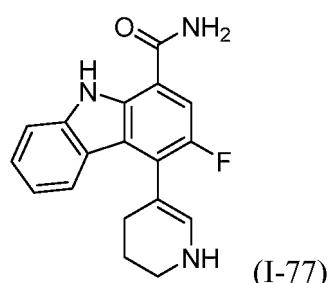
Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carbonitrilo (100 mg, 0,34 mmol), *terc*-butil éster del ácido hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (81 mg, 0,380 mmol), carbonato de cesio (282 mg, 0,87 mmol), BINAP (10,77 mg, 0,017 mmol) y Pd₂(dba)₃ (15,84 mg, 0,017 mmol) en dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 105 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexanos/acetato de etilo 100:0 a 50:50 de gradiente) para proporcionar 5-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 44,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Espectro de masas *m/z* 421 (M+H)⁺.

Intermedio 76: (*RS*)-*cis*-3-fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA

Se añadió H₂O₂ (35 % 0,135 ml, 1,546 mmol) gota a gota a una solución de 5-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de (*RS*)-*cis*-*terc*-butilo (65 mg, 0,155 mmol) y KOH acuoso al 30 % (0,145 ml, 0,773 mmol) en DMSO (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto se agitó en TFA (1 ml, 12,98 mmol) y DCM (1 ml) durante 30 minutos y se concentró para proporcionar la (*RS*)-*cis*-3-fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto, TFA (62 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. Espectro de masas *m/z* 339 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 10,6, 7,5 Hz, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,64-3,34 (m, 5H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H).

Intermedio 77

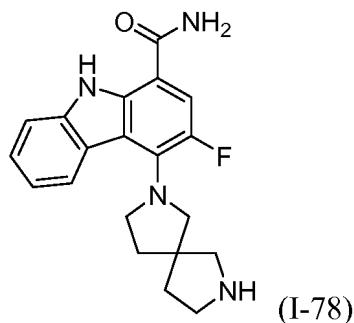
3-fluoro-4-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 68, el 5-(1-carbamoi-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 3-fluoro-4-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas *m/z* 310 (M+H)⁺.

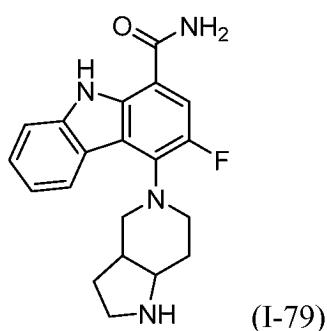
Intermedio 78

3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



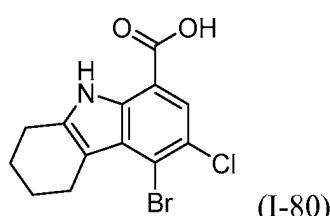
Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 75, el 7-(1-carbamoil-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 3-fluoro-4-(2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas m/z 353 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,67-3,39 (m, 8H), 2,37-2,16 (m, 4H).

- 5 Intermedio 79
 10 (RS)-3-fluoro-4-(octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



- 15 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 75, el 5-(1-carbamoil-3-fluoro-9H-carbazol-4-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de (RS)-*terc*-butilo se convirtió en (RS)-3-fluoro-4-(octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA. Espectro de masas m/z 353 ($M+H$)⁺.

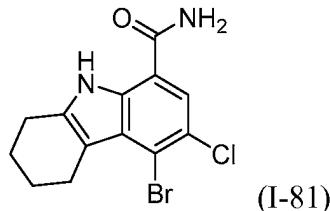
- 20 Intermedio 80
 Ácido 5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico



- 25 A una suspensión de ácido 2-amino-4 bromo-5-clorobenzoico (1,0 g, 3,99 mmol) en HCl concentrado (20 ml) a -10 °C se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,289 g, 4,19 mmol) en agua (2,0 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción permaneció por debajo de 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió una solución de cloruro de estaño (II) (1,590 g, 8,38 mmol) en HCl concentrado (5,0 ml) a la mezcla a una velocidad tal que la temperatura de reacción permaneció por debajo de -5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. Proporcionó ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (752 mg, 1,868 mmol, 46,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

- 35 Una mezcla de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (1,0 g, 3,31 mmol) y ciclohexanona (0,650 g, 6,62 mmol) en HOAc (20 ml) se agitó a 110 °C durante 18 horas. El precipitado se filtró y se lavó con HOAc y DCM. Proporcionó ácido 5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico en bruto (893 g, 2582 mmol, 7,80 E+04 % de rendimiento) en forma de un sólido de color verde claro. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,01 (s a, 2H), 2,76 (s a, 2H), 1,78 (s a, 4H). LCMS: 1,21 min, $M+H$ 329.

Intermedio 81

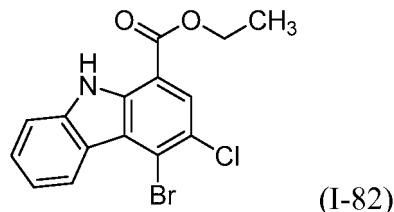
5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

5

Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (100 mg, 0,304 mmol, 1-80), cloruro de amonio (81 mg, 1,522 mmol), BOP (148 mg, 0,335 mmol) y TEA (0,297 ml, 2,130 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1,0 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (106 mg, 0,291 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris claro. LCMS: 1,18 min, M+H 328.

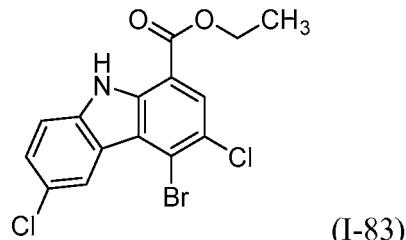
Intermedio 82

15

4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo

20 A una solución de ácido 5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (2,27 g, 6,91 mmol, 1-80) en THF (80 ml) se le añadió DDQ (3,14 g, 13,82 mmol), la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró para dar ácido 4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxílico. Una mezcla de ácido 4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxílico y ácido sulfúrico (0,736 ml, 13,82 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a la temperatura de refluxo durante 18 horas. La mezcla se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 50:50 de gradiente). Se produjo 4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo (760 mg, 2,048 mmol, 29,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^1H (400 MHz, cloruro de d) δ 10,12 (s a, 1H), 8,82 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 8,23-8,08 (m, 1H), 7,65-7,48 (m, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,55-1,47 (m, 3H).

30 Intermedio 83

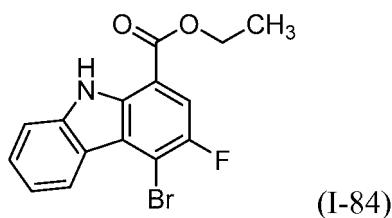
4-bromo-3,6-dicloro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo

35

preparado siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 82. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 4,48 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46-1,38 (m, 3H).

40 Intermedio 84

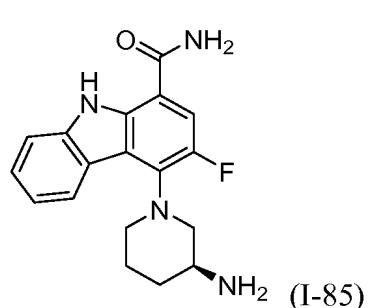
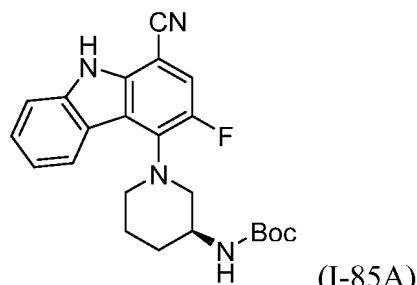
4-bromo-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo



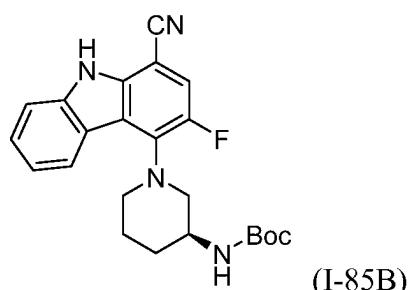
5 preparado siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 82. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,04 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,64-7,48 (m, 2H), 7,35 (ddd, J = 8,1, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 4,51 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 85

10 (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida

15 Intermedio 85A: (S)-(1-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-yl)piperidin-3-yl)carbamato de *terc*-butilo

1 Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carbonitrilo (2,8 g, 9,69 mmol), (S)-*terc*-butilpiperidin-3-ilcarbamato (2,328 g, 11,62 mmol), carbonato de cesio (7,89 g, 24,21 mmol), BINAP (0,302 g, 0,484 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,443 g, 0,484 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 105 °C durante 19 horas. La LC/MS 20 indicó un 90 % de conversión. Se añadió más $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,443 g, 0,484 mmol) y BINAP (0,030 g, 0,048 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 9 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y 25 se filtró a través de CELITE® y se concentró. El material en bruto se disolvió en DCM y se agitó durante una noche. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con DCM para proporcionar (1-(1-ciano-3-fluoro-9H- carbazol-4-yl)piperidin-3-yl)carbamato de (S)-*terc*-butilo (3,24 g, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. Espectro de masas m/z 409 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Intermedio 85B: (S)-(1-(1-ciano-3-fluoro-9H-carbazol-4-yl)piperidin-3-yl)carbamato de *terc*-butilo

30 Se añadió H_2O_2 acuoso (30 %, 5,95 ml, 58,3 mmol) gota a gota durante 30 minutos a una solución de (1-(1-ciano-3-

fluoro-9*H*-carbazol-4-il)piperidin-3-il) carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (2,38 g, 5,83 mmol) y KOH acuoso al 30 % (5,45 ml, 29,1 mmol) en DMSO y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La conversión fue del 95 %. Se añadió más H₂O₂ acuoso al 30 % (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con agua. Después, el

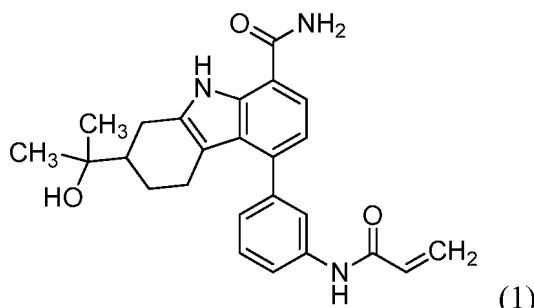
5 producto se trituró con DCM para proporcionar el (1-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo en bruto (2,56 g, 103 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Espectro de masas *m/z* 427 (M+H)⁺.

Intermedio 85:

10 Una solución de (1-(1-carbamoil-3-fluoro-9*H*-carbazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (3,09 g, 7,25 mmol) y TFA (8 ml, 104 mmol) en DCM (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró, se neutralizó usando NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar la (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida en bruto (2,43 g, 15 103 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro. Espectro de masas *m/z* 327 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

(*RS*)-5-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



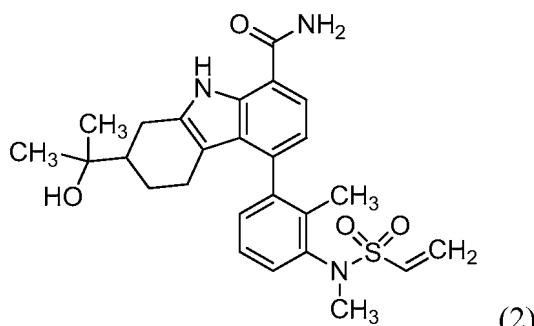
25 Una mezcla de (*RS*)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [preparada de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-1] (35 mg, 0,100 mmol), *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida [Intermedio 49] (28,6 mg, 0,105 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5,76 mg, 4,98 µmol) en tolueno (1,87 ml) y etanol (623 µl) se burbujeó con nitrógeno durante 2-5 min. La mezcla se trató con Na₂CO₃ acuoso 2 M (126 µl, 0,252 mmol), se burbujeó otra vez con nitrógeno y se cerró herméticamente en un tubo de vidrio. La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 150 mm, eluyendo con acetonitrilo-acetato

30 amónico acuoso 10 mM, gradiente del 5-95 %, 20 ml/min). La concentración de las fracciones efluentes apropiadas a alto vacío proporcionó (*RS*)-5-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (28,4 mg, 68 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 418 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8, 1,5 Hz, 1H), 5,79-5,72 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,93 (dd, J = 16,8, 5,0 Hz, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,28 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,10 (d, J = 2,0 Hz, 7H).

35

Ejemplo 2

40 (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

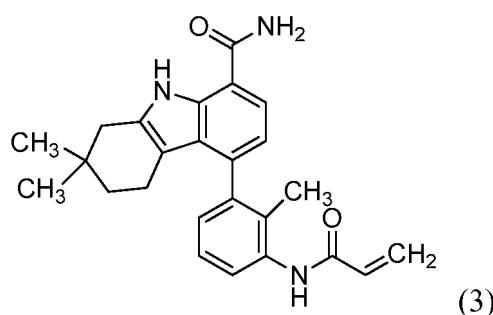


45 Una mezcla de (*RS*)-5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [preparada de

acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-1] (35 mg, 0,100 mmol), *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etenosulfonamida [Intermedio 55] (33,6 mg, 0,100 mmol) y Cs₂CO₃ (81 mg, 0,249 mmol) en 4:1 de THF-agua (3,32 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se trató con aducto de PdCl₂(dppf) DCM (4,1 mg, 5,0 µmol). La mezcla se burbujeó de nuevo con nitrógeno, se cerró herméticamente en un 5 tubo en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 50 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 250 mm, eluyendo con acetonitrilo-acetato amónico acuoso 10 mM, gradiente del 5-95 %, 20 ml/min). La concentración de las fracciones efluentes apropiadas a alto vacío proporcionó (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (24,6 mg, 51 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 482 (M+H)⁺.
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (d, *J* = 19,8 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,79-6,67 (m, 1H), 6,24-5,99 (m, 2H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,11-1,47 (m, 7H), 1,22-0,97 (m, 7H).

Ejemplo 3

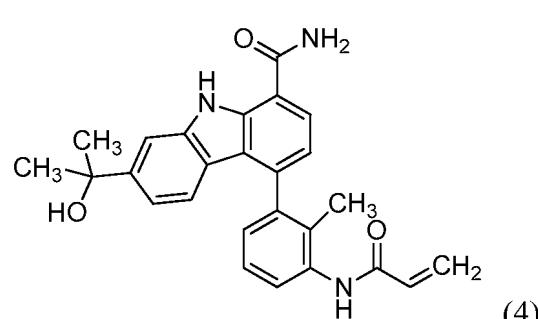
15 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



20 Una mezcla de 5-bromo-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 3] (35 mg, 0,109 mmol), *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida [Intermedio 50] (37,5 mg, 0,131 mmol) y K₃PO₄ acuoso 2,0 M (0,20 ml, 0,400 mmol) en THF (0,80 ml) se burbujeó con argón durante 1 min con sonicación. La mezcla se trató con aducto de PdCl₂(dppf) DCM (6,67 mg, 8,17 µmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se sometió a 5 ciclos de vaciado-llenado con argón. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16,75 h, se enfrió a temperatura 25 ambiente, se diluyó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna PHENOMENEX® Axia C₁₈, 5 µm, 30 x 100 mm, eluyendo con acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,1 %, gradiente del 10-100 %, 30 ml/min). Las fracciones apropiadas se combinaron, se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (3-4 ml) y se concentraron hasta una suspensión acuosa. Esta se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color pardo claro (16,7 mg, 36 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 402 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 17,2, 10,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,2, 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 2,53 (s a, 3H), 1,98-1,72 (m, 4H), 1,30 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 0,94 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H).
30

Ejemplo 4

35 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida



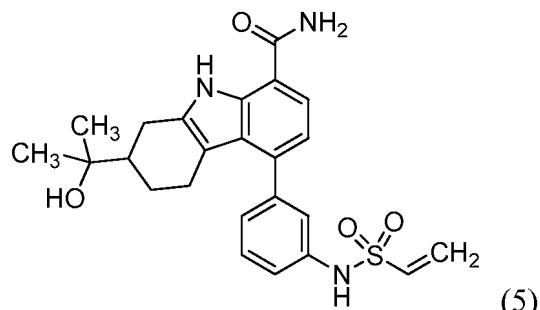
40 Una mezcla de 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 27] (35 mg, 0,089 mmol), *N*-(3-bromo-2-metilfenil)acrilamida [Intermedio 45] (30,1 mg, 0,107 mmol) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (89 µl, 0,178 mmol) en tolueno (1,33 ml) y etanol (0,44 ml) se burbujeó con argón durante 5-10 min. La mezcla se trató con tetraquis (trifenilfosfina)paladio (5,1 mg, 4,44 µmol) y el recipiente se cerró

herméticamente y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y DMSO y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XBridge C₁₈, 5 μm, 19 x 250 mm, eluyendo con acetonitrilo-acetato amónico acuoso 10 mM, gradiente del 5-95 %, 20 ml/min).

5 La concentración de las fracciones efluyentes apropiadas a alto vacío proporcionaron 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (5,9 mg, 16 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 410 (M+H-H₂O)⁺. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 7,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,57-6,47 (m, 1H), 6,45-6,37 (m, 1H), 5,83-5,74 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

10 **Ejemplo 5**

(*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



15 Una mezcla de (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 28] (40 mg, 0,100 mmol), *N*-(3-bromofenil)etenosulfonamida [Intermedio 48] (29 mg, 0,110 mmol) y Cs₂CO₃ (82 mg, 0,251 mmol) en 4:1 de THF-agua (3,35 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se trató con aducto de PdCl₂(dppf) DCM (4,10 mg, 5,02 μmol). La mezcla se burbujeó de nuevo con nitrógeno, el recipiente de reacción se cerró herméticamente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 50 °C durante 19 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XBridge C₁₈, 5 μm, 19 x 250 mm, eluyendo con acetonitrilo-acetato amónico acuoso 10 mM, gradiente del 5-95 %, 20 ml/min). La concentración de las fracciones efluyentes apropiadas a alto vacío proporcionaron (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (22,8 mg, 50 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 454 (M+H-H₂O)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 2H), 6,13-6,00 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 2,92 (dd, *J* = 17,1, 4,7 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,65 (td, *J* = 11,9, 4,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 7H).

20

25

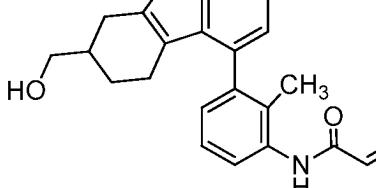
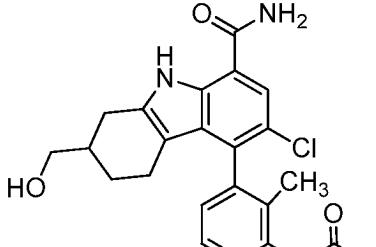
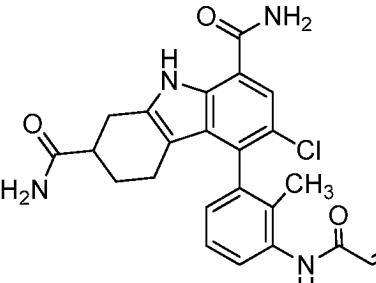
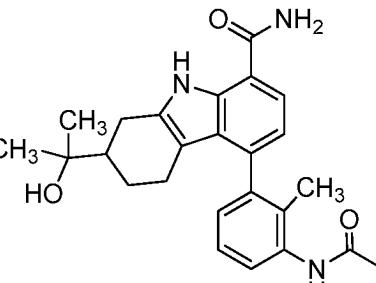
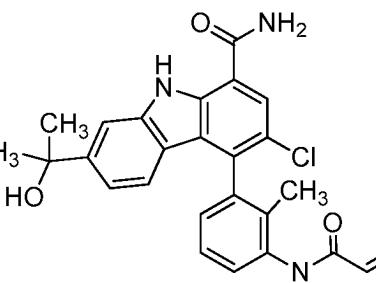
30

Más ejemplos preparados mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 5 o procedimientos similares, usando los materiales de partida indicados, se muestran en la tabla 2.

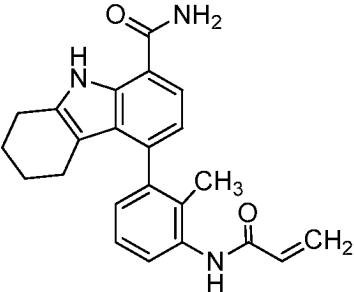
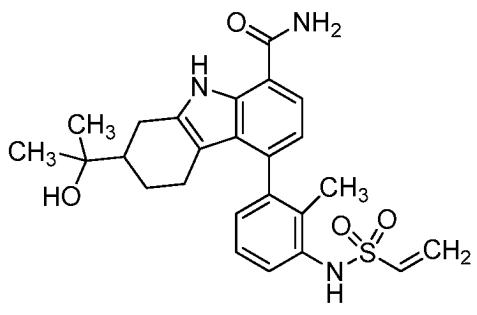
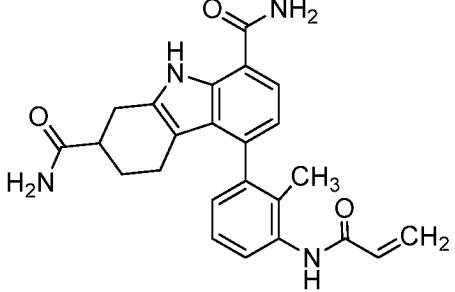
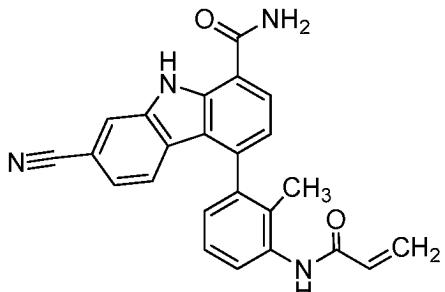
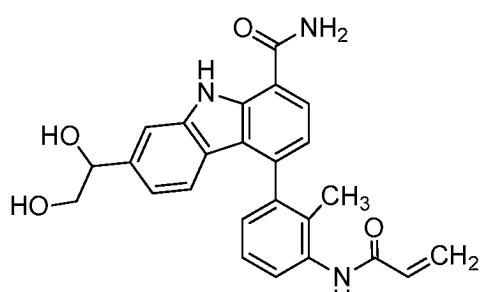
Tabla 2

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
6 (racemato)		Intermedios 10, 50	<i>m/z</i> 444, 446 (M+H-H ₂ O) ⁺

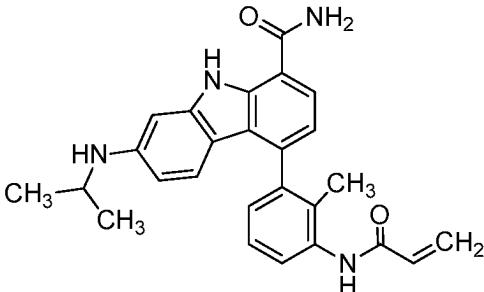
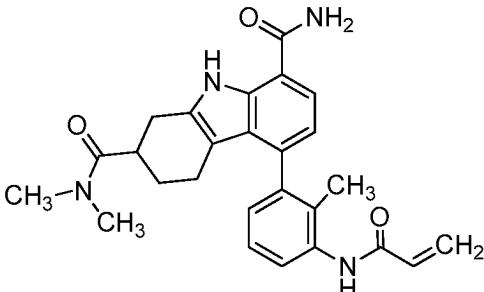
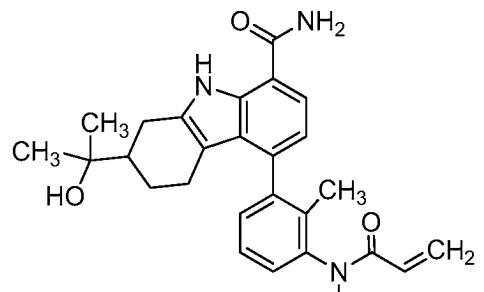
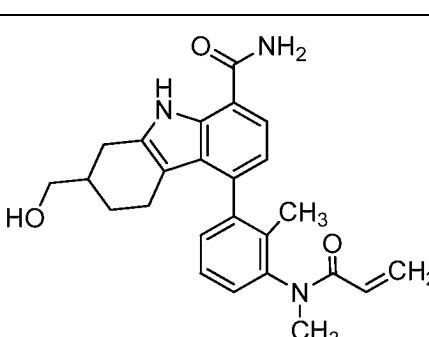
(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
7 (racemato)		Intermedio 50; (b)	m/z 404 ($M+H$) ⁺
8 (mezcla de diastereómeros)		Intermedios 20, 50	m/z 438, 440 ($M+H$) ⁺
9 (mezcla de diastereómeros)		Intermedios 23, 50	m/z 451.453 ($M+H$) ⁺
10 (racemato)		Intermedio 50; (c)	m/z 432 ($M+H$) ⁺
11 (racemato)		Intermedios 10, 51	m/z 458 ($M+H-H_2O$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
12 (aquiral)		Intermedios 1, 50	m/z 374 ($M+H$) ⁺
13 (racemato)		Intermedio 57; (c)	m/z 468 ($M+H$) ⁺
14 (racemato)		Intermedios 25, 50	m/z 417 ($M+H$) ⁺
15 (aquiral)		Intermedios 7, 50	m/z 395 ($M+H$) ⁺
16 (racemato)		Intermedio 50; (e)	m/z 429 ($M+H-H_2O$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
17 (aquiral)		Intermedio 50; (f)	m/z 427 ($M+H$) ⁺
18 (racemato)		Intermedios 24, 50	m/z 445 ($M+H$) ⁺
19 (racemato)		Intermedio 52; (c)	m/z 446 ($M+H$) ⁺
20 (racemato)		Intermedio 52; (b)	m/z 418 ($M+H$) ⁺

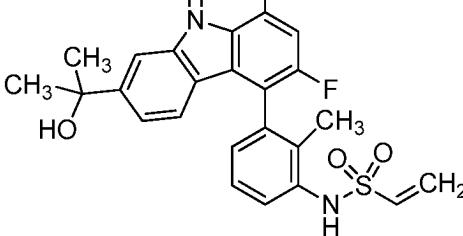
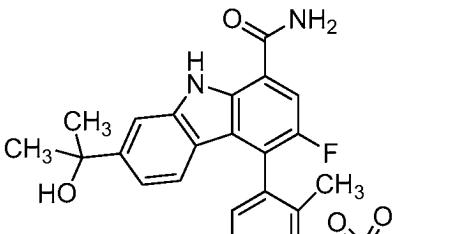
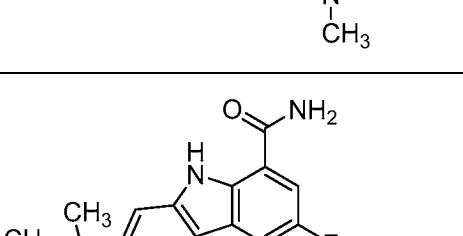
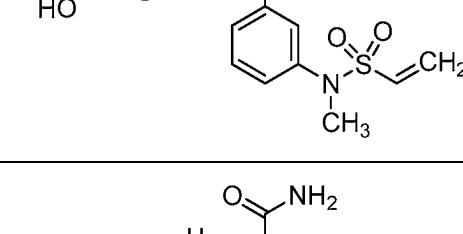
(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
21 (racemato)		Intermedios 24, 52	m/z 459 ($M+H$) ⁺
22 (mezcla de diastereómeros)		Intermedios 17, 55	m/z 500 ($M+H$) ⁺
23 (mezcla de diastereómeros)		Intermedios 13, 55	m/z 516, 518 ($M+H$) ⁺
24 (enantiómero individual)		Intermedios 17, 56	m/z 486 ($M+H$) ⁺

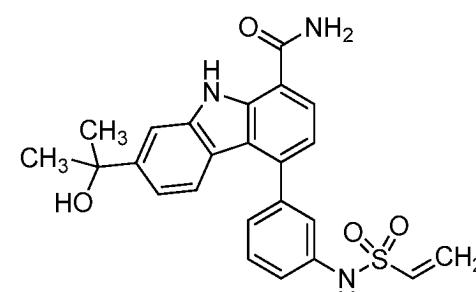
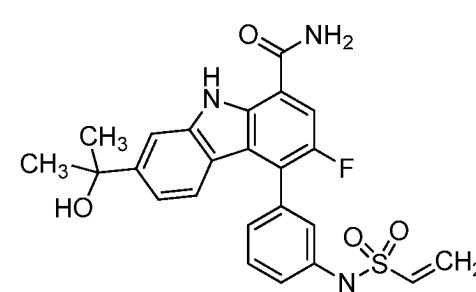
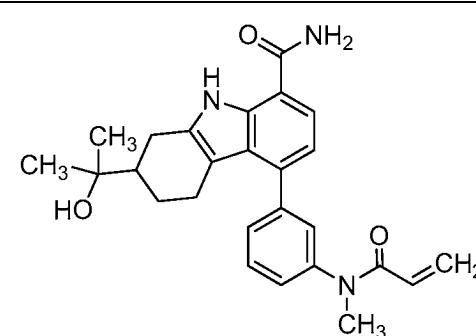
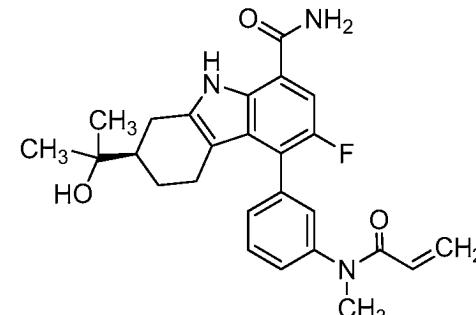
(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
25 (enantiómero individual)		Intermedios 13, 56	m/z 502, 504 ($M+H$) ⁺
26 (racemato)		Intermedio 56; (c)	m/z 468 ($M+H$) ⁺
27 (aquiral)		Intermedio 55; (a)	m/z 478 ($M+H$) ⁺
28 (aquiral)		Intermedio 56; (a)	m/z 446 ($M+H-H_2O$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
29 (racemato)		Intermedios 19, 57	m/z 464 ($M+H-H_2O$) ⁺
30 (racemato)		Intermedios 19, 55	m/z 478 ($M+H-H_2O$) ⁺
31 (aquiral)		Intermedios 19, 56	m/z 464 ($M+H-H_2O$) ⁺
32 (aquiral)		Intermedio 57; (a)	m/z 446 ($M+H-H_2O$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
33 (aquiral)		Intermedio 58; (a)	m/z 432 ($M+H-H_2O$) ⁺
34 (aquiral)		Intermedios 19, 58	m/z 450 ($M+H-H_2O$) ⁺
35 (racemato)		Intermedios 53; (c)	m/z 432 ($M+H$) ⁺
36 (enantiómero individual)		Intermedios 17, 53	m/z 450 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
37 (aquiral)		Intermedio 53; (a)	m/z 410 ($M+H-H_2O$) ⁺
38 (aquiral)		Intermedios 19, 53	m/z 428 ($M+H-H_2O$) ⁺
39 (enantiómero individual)		Intermedios 13, 53	m/z 466, 468 ($M+H$) ⁺
40 (enantiómero individual)		Intermedios 15, 58	m/z 454 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
41 (enantiómero individual)		Intermedios 16, 58	m/z 454 ($M+H$) ⁺
42 (racemato)		Intermedios 54; (c)	m/z 450 ($M+H$) ⁺
43 (diastereómero individual)		Intermedios 17, 58	m/z 472 ($M+H$) ⁺
44 (mezcla de diastereómeros)		Intermedios 13, 57	m/z 502, 504 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
45 (racemato)		Intermedios 59; (c)	m/z 486 ($M+H$) ⁺
46 (racemato)		Intermedios 60; (c)	m/z 502, 504 ($M+H$) ⁺
47 (mezcla de diastereómeros)		Intermedios 17, 57	m/z 486 ($M+H$) ⁺
48 (aquiral)		Intermedios 1, 58	m/z 396 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
49 (aquiral)		Intermedios 1, 57	m/z 410 ($M+H$) ⁺
50 (racemato)		Intermedios 28, 44	m/z 448 ($M+H$) ⁺
51 (racemato)		Intermedios 28, 46	m/z 502 ($M+H$) ⁺
52 (racemato)		Intermedios 28, 47	m/z 436 ($M+H$) ⁺

(continuación)

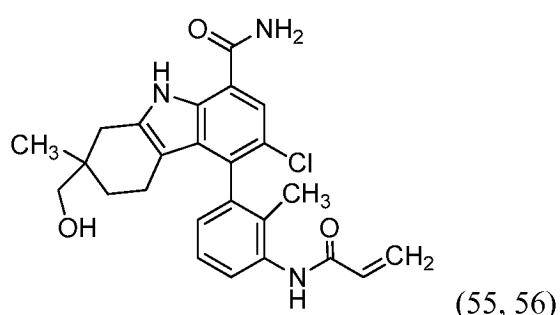
Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
53 (racemato)		Intermedios 2, 50	m/z 388 ($M+H$) ⁺
54 (racemato)		Intermedios 4, 50	m/z 442 ($M+H$) ⁺
4* (quiral)		Intermedio 50; (a)	m/z 410 ($M+H-H_2O$) ⁺

(a) Ejemplo 73-2 de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620; (b) Ejemplo 30-3 de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620; (c) Ejemplo 73-1 de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620; (d) Ejemplo 1-3 de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620; (e) Ejemplo 68-1 de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620; (f) Ejemplo 61-5 de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620.

* preparación alternativa del ejemplo 4

Ejemplos 55 y 56

5 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida (dos racematos diastereoméricos)



Una mezcla de (RS)-5-bromo-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 21] (35 mg, 0,094 mmol), *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida [Intermedio 50] (29,7 mg, 0,104 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5,44 mg, 4,71 μ mol) en tolueno (1,77 ml) y se burbujeó etanol (0,59 ml) con argón durante aproximadamente 2-5 min. La mezcla se trató con Na_2CO_3 acuoso 2 M (0,12 ml, 0,24 mmol), se burbujeó otra vez con argón y el recipiente de reacción se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XBridge C₁₈, 5 μ m, 19 x 250 mm, eluyendo con acetonitrilo-acetato amónico acuoso 10 mM, gradiente del 5-95 %, 20 ml/min) para proporcionar dos productos, que eran racematos diastereoméricos 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida.

Ejemplo 55 (7,8 mg, 18 % de rendimiento): Espectro de masas *m/z* 452, 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,3, 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 4,55 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,61 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 1H), 0,82 (s, 3H).

Ejemplo 56 (8,9 mg, 21 % de rendimiento): Espectro de masas *m/z* 452, 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,64 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,33 (dt, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 1,24-1,14 (m, 1H), 0,80 (s, 3H).

No se asignaron las configuraciones relativas en C2 y el enlace atropisomérico para los ejemplos 55 y 56.

Otros ejemplos adicionales que se prepararon mediante procedimientos descritos para los ejemplos 55 y 56 o procedimientos similares, usando los materiales de partida indicados, se muestran en la tabla 3. No se asignaron las configuraciones relativas en C2 y el enlace atropisomérico para los pares de diastereómeros racémicos.

30

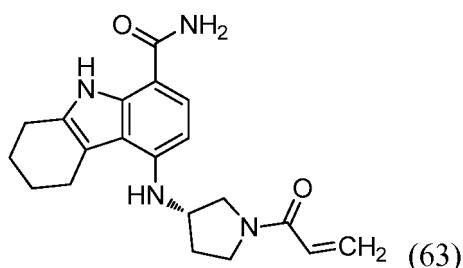
Tabla 3			
Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
57 (diastereómero racémico individual)		Intermedios 22, 50	<i>m/z</i> 479, 481 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
58 (diastereómero racémico individual)		Intermedios 22, 50	<i>m/z</i> 479, 481 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masas
59 (diastereómero racémico individual)		Intermedios 11, 50	m/z 466, 468 ($M+H$) ⁺
60 (diastereómero racémico individual)		Intermedios 11, 50	m/z 466, 468 ($M+H$) ⁺
61 (diastereómero racémico individual)		Intermedios 26, 50	m/z 480, 482 ($M+H$) ⁺
62 (diastereómero racémico individual)		Intermedios 26, 50	m/z 480, 482 ($M+H$) ⁺

Ejemplo 63

(S)-5-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



Una solución de (S)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 33] (120 mg, 0,362 mmol) en THF (9 ml) y DCM (2 ml) se trató con DIEA (0,190 ml, 1,09 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota durante 3 min con una solución de cloruro de acriloilo (0,024 ml, 0,290 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos, después con MeOH-DCM, para proporcionar (S)-5-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 27 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 353 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,46 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,69-6,51 (m, 1H), 6,23-6,09 (m, 2H), 5,67 (ddd, J = 13,4, 10,6, 2,4 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 4,34-4,12 (m, 1H), 3,82-3,39 (m, 4H), 2,92 (s a, 2H), 2,69 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,39-2,17 (m, 1H), 2,15-1,89 (m, 1H), 1,76 (s a, 4H).

Más ejemplos preparados mediante los procedimientos descritos para el ejemplo 63 o procedimientos similares, usando los materiales de partida indicados y el cloruro de ácido carboxílico apropiado, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo, Descripción	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
64 (aquiral)	<p>Chemical structure of compound 64: A carbazol-8-carboxamida core with a cyclohexane ring fused to the 2-position. The 5-position is substituted with a (S)-2-hydroxy-2-methylpropylamino group. The 8-position is substituted with a 2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino group.</p>	(a)	m/z 424 ($M+H-H_2O$) ⁺
65 (mezcla de diastereómeros)	<p>Chemical structure of compound 65: A carbazol-8-carboxamida core with a cyclohexane ring fused to the 2-position. The 5-position is substituted with a (S)-2-(trifluoromethyl)ethylamino group. The 8-position is substituted with a 2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino group.</p>	Intermedio 34	m/z 421 ($M+H$) ⁺
66 (homoquiral)	<p>Chemical structure of compound 66: A carbazol-8-carboxamida core with a cyclohexane ring fused to the 2-position. The 5-position is substituted with a (S)-2,2-difluoroethylamino group. The 8-position is substituted with a 2-(2-methyl-1-piperidinyl)-2-oxoethylamino group.</p>	Intermedio 32	m/z 421 ($M+H$) ⁺

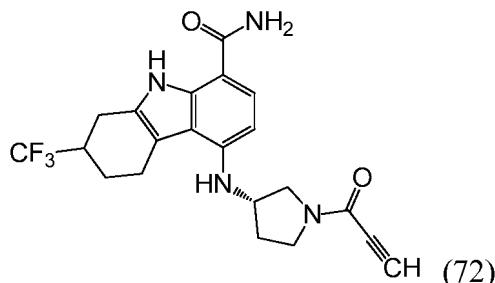
(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
69 (homoquiral)		Intermedio 30	m/z 381 (M+H) ⁺

(a) Ejemplo 76-36 en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620.

Ejemplo 72

- 5 5-((S)-1-propiololpirrolidin-3-il)amino)-2-(RS)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



- 10 Una solución de ácido propiólico (16,8 mg, 0,240 mmol) y HATU (108 mg, 0,285 mmol) en DMF (3 ml) se trató con una solución de 5-((S)-pirrolidin-3-ilamino)-2-(RS)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, una mezcla de diastereómeros, intermedio 34] (55 mg, 0,150 mmol) y DIEA (0,131 ml, 0,751 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con HCl acuoso 1 M (1 ml), se diluyó con LiCl acuoso al 10 % y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XBridge C₁₈, 5 μ m, 19 x 200 mm, eluyendo con acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,1 %, gradiente del 15-55 %, 20 ml/min) para proporcionar 5-((S)-1-propiololpirrolidin-3-il)amino)-2-(RS)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, una mezcla de diastereómeros (4,0 mg, 5,9 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 419 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30-6,97 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 18,7, 8,2 Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 1H), 4,23 (d, J = 19,9 Hz, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,47-3,29 (m, 1H), 3,15 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,96 (s a, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,12 (s a, 1H), 2,03 (s a, 1H), 1,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H).
- 15
- 20

- 25 Más ejemplos preparados mediante los procedimientos descritos para el ejemplo 72 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado y el ácido carboxílico apropiado, se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

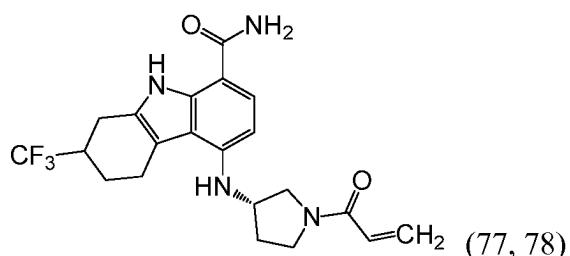
Ejemplo, Descripción	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
73 (homoquiral)		Intermedio 32	m/z 433 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
74 (homoquiral)		Intermedio 31	m/z 407 ($M+H$) ⁺
75 (homoquiral)		Intermedio 30	m/z 393 ($M+H$) ⁺
76 (homoquiral)		Intermedio 30	m/z 419 ($M+H$) ⁺

Ejemplos 77 y 78

- 5 5-((*(S*)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (diastereómeros individuales)



- 10 Una muestra de 5-((*(S*)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (mezcla de dos diastereómeros) [Ejemplo 65] (40 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: CHIRALCEL® OD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO_2 -MeOH (60:40) a 85 ml/min; preparación de muestras: 4 mg/ ml en MeOH-acetonitrilo; inyección: 3 ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó un diastereómero de 5-((*(S*)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo 77] (11,5 mg). Espectro de masas m/z 421 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,67-6,51 (m, 1H), 6,24-6,12 (m, 2H), 5,69 (ddd, J = 12,8, 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,62-3,39 (m, 2H), 3,17-2,92 (m, 3H), 2,69 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,33 -2,11 (m, 3H).
- 15

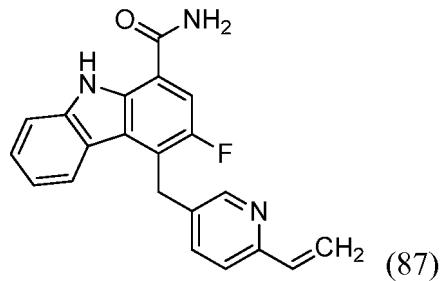
El segundo pico de elución de la columna proporcionó el otro diastereómero de 5-((S)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo 78] (13,0 mg). Espectro de masas m/z 421 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,67-6,51 (m, 1H), 6,24-6,12 (m, 2H), 5,69 (ddd, J = 12,8, 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,62-3,39 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 3H), 2,69 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,33-2,11 (m, 3H).

No se han asignado las estereoquímicas absolutas en la posición 2 del anillo de tetrahidrocarbazol de los ejemplos 77 y 78.

10

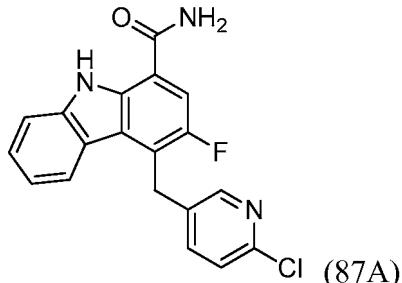
Ejemplo 87

3-fluoro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida



15

Intermedio 87A: 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA



20

Una solución de 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 8] (100 mg, 0,326 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (75 mg, 0,065 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 65 °C durante 5 min, después se trató gota a gota con cloruro de ((6-cloropiridin-3-il)metil)cinc (II) (0,5 M en THF; 1,95 ml, 0,977 mmol). El calentamiento continuó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a HPLC preparativa (Columna: PHENOMENEX® Axia C₁₈, 5 μ ; 30 x 100 mm), eluyendo con MeOH-agua que contenía TFA al 0,1 % (gradiente del 10-90 %), para proporcionar 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA, en forma de un sólido de color amarillo (33 mg, 22 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 354, 356 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,72-7,59 (m, 2H), 7,46 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 8,1, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 4,76-4,73 (m, 2H).

25

Una mezcla de 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA (33 mg, 0,071 mmol), tri-n-butil(vinil)estannano (67,1 mg, 0,212 mmol), LiCl (9,0 mg, 0,0212 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4,1 mg, 3,53 μ mol) en DMF (1 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó 3 veces con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH-DCM (gradiente del 0-5 %) para proporcionar 3-fluoro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (14,3 mg, 57 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 346 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,14 (ddd, J = 8,1, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 17,7, 1,0 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H).

30

Ejemplo 87:

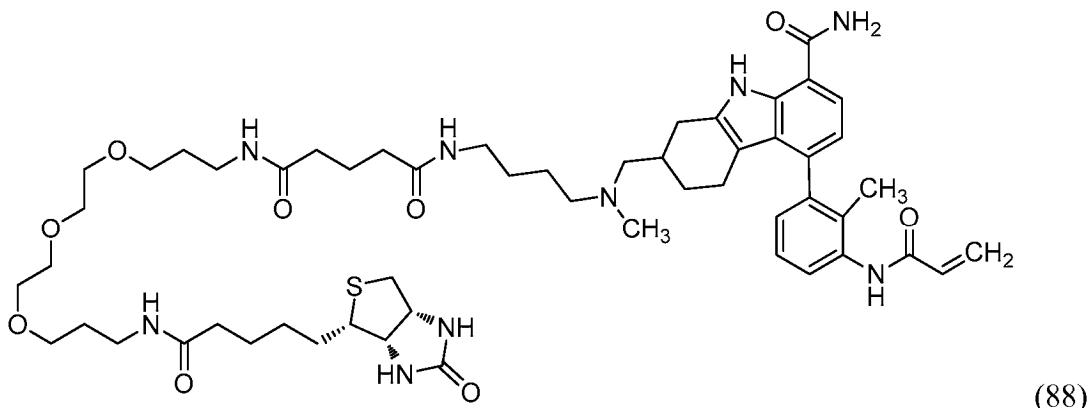
Una mezcla de 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida sal de TFA (33 mg, 0,071 mmol), tri-n-butil(vinil)estannano (67,1 mg, 0,212 mmol), LiCl (9,0 mg, 0,0212 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4,1 mg, 3,53 μ mol) en DMF (1 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó 3 veces con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH-DCM (gradiente del 0-5 %) para proporcionar 3-fluoro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (14,3 mg, 57 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 346 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,14 (ddd, J = 8,1, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 17,7, 1,0 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H).

45

Ejemplo 88

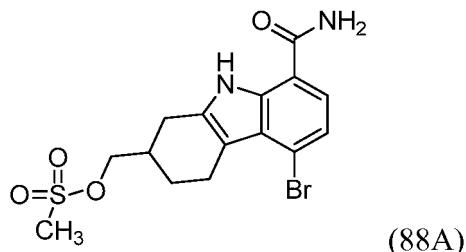
*N*¹-(4-(((5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-8-carbamoi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-(RS)-il)metil)(metil)amino)butil)-*N*⁵-(

(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida
sal de TFA, mezcla de diastereómeros

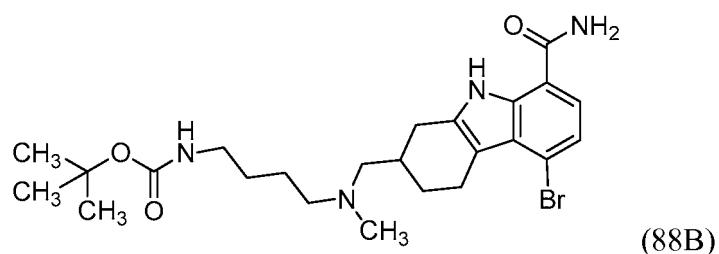


5

Intermedio 88A: Metanosulfonato de (*RS*)-(5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)metilo



- 10 Una suspensión de (*RS*)-5-bromo-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-2] (250 mg, 0,774 mmol) en THF (10 ml), en agitación en un baño de hielo-agua, se trató con trietilamina (0,270 ml, 1,93 mmol), después con cloruro de metanosulfonilo (0,072 ml, 0,928 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió más trietilamina (0,270 ml, 1,93 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,072 ml, 0,928 mmol) y la agitación continuó durante otros 90 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera saturada, se secó y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (*RS*)-(5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)metilo en forma de una goma de color pardo anaranjado (332 mg), se usó sin más purificación. Espectro de masas *m/z* 401, 403 (M+H)⁺.
- 15 20 Intermedio 88B: (*RS*)-(4-(((5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)metil)(metil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo

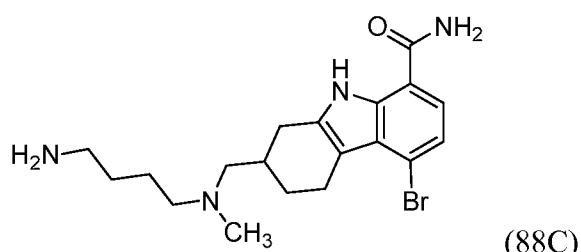


- 25 Una solución de metanosulfonato de (*RS*)-(5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)metilo (310 mg, 0,773 mmol) y (4-(metilamino)butil)carbamato de *terc*-butilo, sal de ácido metanosulfónico [preparado de acuerdo con los procedimientos de la patente de Estados Unidos n.º 7.989.465, ejemplo 45, etapas 1-3] (461 mg, 1,55 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con DIEA (0,810 ml, 4,64 mmol) y calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 70 h. Después, la mezcla se calentó a refluo durante 95 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de silice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 25-100 %), después se eluyó otra vez con MeOH-DCM (gradiente del 0-20 %), volviendo a eluir después con MeOH-DCM (20 %) que contenía trietilamina al 5 %. El efluente que contenía producto se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Columna: PHENOMENEX® Axia C₁₈ 30 x 100 mm, eluyendo con acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,1 %, gradiente del 10-100 %). Las fracciones de efluente apropiadas se combinaron, se trataron con NaHCO₃ acuoso saturado y se concentraron hasta un residuo acuoso. Este se extrajo dos veces con

EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar (*RS*)-(4-((5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)metil)(metil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido vidrioso de color castaño (102 mg, 25 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 507, 509 (*M*+*H*)⁺, 451, 453 (*M*+*H*-C₄H₈)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (s a., 1H), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 5,91 (s a, 2H), 4,90 (s a, 1H), 3,37-3,22 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,08-2,81 (m, 2H), 2,54-2,30 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,58-1,40 (m+s, 14H).

Intermedio 88C: Diclorhidrato de (*RS*)-2-((4-aminobutil)(metil)amino)metil)-5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

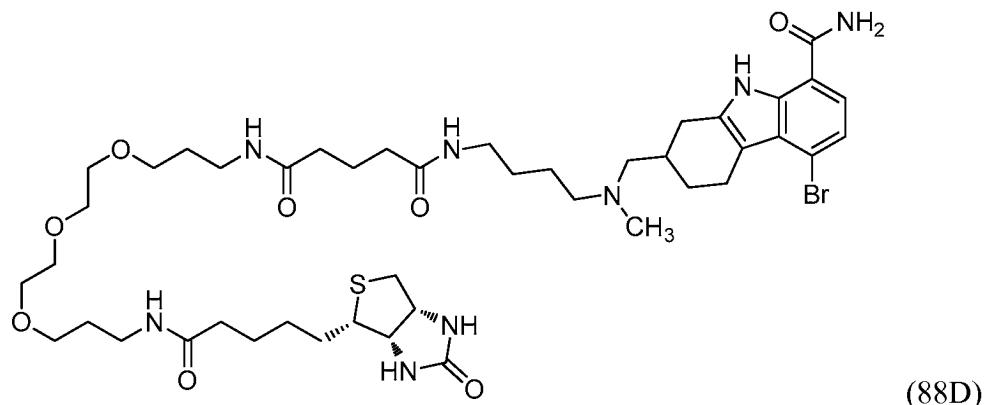
10



Una solución de (*RS*)-(4-((5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)metil)(metil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (77 mg, 0,152 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml, 4,00 mmol), formando una goma de color pardo. La mezcla se sonicó y se agitó a temperatura ambiente durante 100 min. La suspensión de color amarillo resultante se diluyó con éter, se sonicó y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con éter y se secó para proporcionar diclorhidrato de (*RS*)-2-((4-aminobutil)(metil)amino)metil)-5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido higroscópico de color pardo amarillento (76,6 mg, rendimiento cuantitativo). Espectro de masas *m/z* 407, 409 (*M*+*H*)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07-10,94 (m, 1H), 10,25 (s a, 1H), 8,06 (s a, 4H), 7,49 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,27-2,72 (m, 13H), 2,43-2,07 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 3H).

Intermedio 88D: *N*¹-(4-((5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-(*RS*)-il)metil)(metil)amino)butil)-*N*⁵-(15-oxo-19-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida sal de TFA, mezcla de diastereómeros

25



Una solución de diclorhidrato de (*RS*)-2-((4-aminobutil)(metil)amino)metil)-5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (73,2 mg, 0,152 mmol), 5,21-dioxo-25-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosan-1-oato, sal de diisopropilmetilamina (103 mg, 0,152 mmol) y HOAT (24,9 mg, 0,183 mmol) en DMF (1 ml) se trató con DIEA (0,093 ml, 0,533 mmol) y EDC (35,1 mg, 0,183 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Columna: PHENOMENEX® Axia C₁₈ 30 x 100 mm, eluyendo con acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,1 %, gradiente del 10-100 %, 30 ml/min). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron y el residuo se liofilizó a partir de acetonitrilo-agua para proporcionar *N*¹-(4-((5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-(*RS*)-il)metil)(metil)amino)butil)-*N*⁵-(15-oxo-19-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida sal de TFA, mezcla de diastereómeros, en forma de un sólido amorfo de color castaño (121 mg, 75 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 949, 951 (*M*+*H*)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) complejo pero con el número correcto de protones NH [δ 11,05 (2s, 1H), 9,08 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,40 (s a, 1H), 6,41 (s a, 2H)], protones aromáticos [δ 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H)] y protones CH₂O [δ 3,54-3,49 (m, 4H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,39 (td, *J* = 6,4, 2,2 Hz, 4H)].

Ejemplo 88:

Una mezcla de N^1 -(4-((5-bromo-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-(RS)-il)metil)(metil)amino)butil)- N^5 -(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida sal de TFA, mezcla de diastereómeros (116,5 mg, 0,109 mmol), N -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida [Intermedio 50] (47,2 mg, 0,164 mmol) y K_3PO_4 acuoso 2,0 M (0,274 ml, 0,547 mmol) en THF (1 ml) se burbujeó con argón durante aproximadamente 1 minuto con sonicación. La mezcla se trató con dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (4,47 mg, 5,47 μ mol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 15,75 h. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Columna: PHENOMENEX® Axia C₁₈ 30 x 100 mm, eluyendo con acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,1 %, gradiente del 10-100 %, 10 min, 30 ml/min). Las fracciones del efluente apropiadas se combinaron y se concentraron y el residuo se liofilizó a partir de acetonitrilo-agua para proporcionar N^1 -(4-((5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-8-carbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-(RS)-il)metil)(metil)amino)butil)- N^5 -(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida sal de TFA, mezcla de diastereómeros, en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (79,9 mg, 59 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 1031 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) complejo pero consistente con el producto esperado. Protones aromáticos, vinilo y NH: δ 10,92-10,79 (m, 1H), 9,59 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 9,08-8,89 (m, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,73 (s a, 2H), 7,64 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,24 (td, J = 7,7, 3,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 6,46-6,31 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,2, 1,9 Hz, 1H). También protones CH₂O: δ 3,56-3,43 (m, 8H), 3,39 (td, J = 6,3, 3,0 Hz, 4H). Otro recuento de protones de aproximadamente 49, teórico 50.

Otros ejemplos que se prepararon mediante procedimientos descritos anteriormente, usando el o los materiales de partida y los procedimientos indicados, se muestran en la tabla 6.

25

Tabla 6

(continuación)

(continuación)

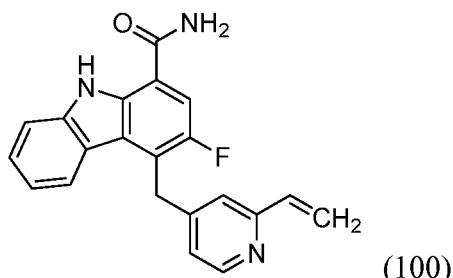
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
98 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 97	(b)	m/z 366 ($M+H$) ⁺
99 enantiómero individual (pico 2)		Ejemplo 97	(b)	m/z 366 ($M+H$) ⁺

(a) preparado siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 63 o procedimientos similares.
 (b) preparado mediante chromatografía de fluidos supercríticos del compuesto racémico. No se asigna configuración absoluta.

Ejemplo 100

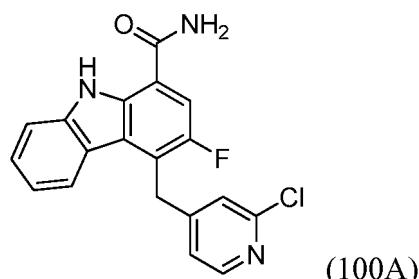
3-fluoro-4-((2-vinylpyridin-4-yl)methyl)-9H-carbazol-1-carboxamida

5



Intermedio 100A: 4-((2-cloropiridin-4-yl)methyl)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida

10



Una suspensión de cinc (55 mg, 0,834 mmol) en THF (2 ml) se trató con clorotrimetilsilano (2,7 μ l, 0,021 mmol) y 1,2-dibromoetano (3,9 mg, 0,021 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con una solución de 2-cloro-4-(clorometil)piridina (101 mg, 0,625 mmol) en THF (0,5 ml), y se agitó durante 15 min. La mezcla se trató con una solución de 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 8] (64 mg, 0,208 mmol)

y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (21,3 mg, 0,042 mmol) en THF (1 ml) y se calentó a temperatura ambiente, después se agitó a 65 °C durante una noche. Se añadió más 2-cloro-4-(clorometil)piridina (101 mg, 0,625 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (21,3 mg, 0,042 mmol) y la agitación continuó durante una noche a 70 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con

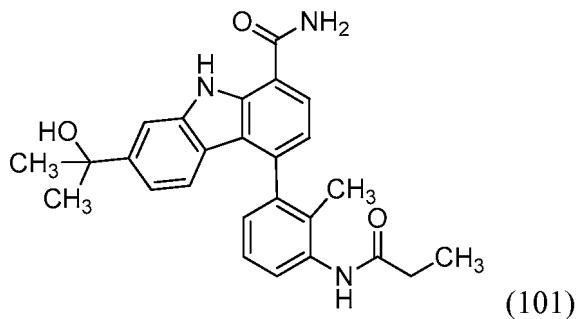
5 NaHCO_3 acuoso saturado y agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-100 %), para proporcionar 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (27 mg, 37 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 354, 356 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 **Ejemplo 100:**

Siguiendo el procedimiento usado para convertir el intermedio 87A en el ejemplo 87, la 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida se convirtió en 3-fluoro-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco con un 31 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía preparativa de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C₁₈, 5 μm , eluyendo con acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,1 %, gradiente del 10-90 %) y se convierte en la base libre repartiendo entre EtOAc NaHCO_3 acuoso saturado. Espectro de masas m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,30 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,72 (dd, $J=17,6, 11,0$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J=17,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J=11,0, 1,0$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H).

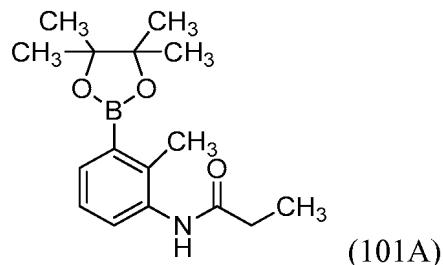
20 **Ejemplo Comparativo 101**

7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-propionamidofenil)-9H-carbazol-1-carboxamida



25

Intermedio comparativo 101A: *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propionamida

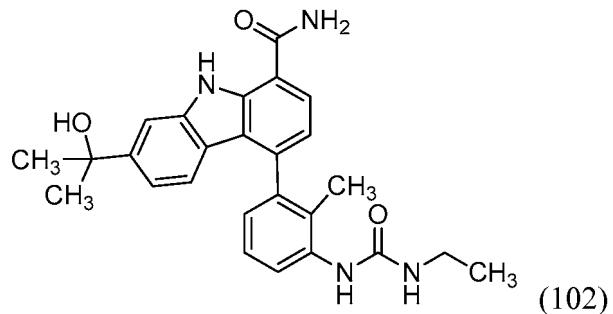


30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 49, pero sustituyendo anhídrido propiónico por cloruro de acriloilo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propionamida en 88 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 7,52-7,34 (m, 2H), 7,14 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,37-2,30 (m, 5H), 1,30 (s, 12H), 1,10 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

35 Ejemplo comparativo 101:

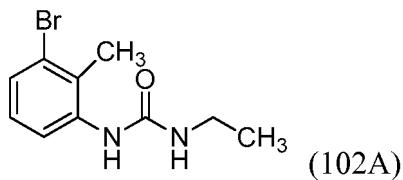
40 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 1, la 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-2] y *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propionamida se convirtieron en 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-propionamido)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida con un 94 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 412 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,95 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,33 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 2,37 (c, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,11 (t, $J=7,7$ Hz, 3H).

Ejemplo Comparativo 102

7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(3-etylureido)-2-metilfenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida

5

Intermedio comparativo 102A: 1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-etylurea



10

Una solución de trifosgeno (2,249 g, 7,58 mmol) en tolueno (26,9 ml) se agitó en un baño de hielo-agua y se trató lentamente con una solución de 3-bromo-2-metilanilina (3 g, 16,12 mmol) y DIÉA (5,63 ml, 32,2 mmol) en tolueno (5,37 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y el precipitado se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron rápidamente con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 1-bromo-3-isocianato-2-metilbenceno en forma de una mezcla de aceite/sólido de color pardo (3,36 g). El tratamiento de una porción de este material en bruto con etanol proporcionó 1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-etylurea en forma de un sólido de color blanquecino. Espectro de masas *m/z* 357, 259 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,11 (cd, *J* = 7,2, 5,6 Hz, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

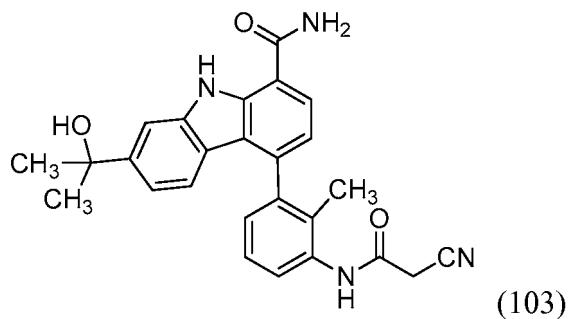
20

Ejemplo comparativo 102:

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 4, la 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 27] y 1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-etylurea se convirtieron en 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(3-etylureido)-2-metilfenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida con un 33 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 427 (M+H-H₂O)⁺. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,28 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

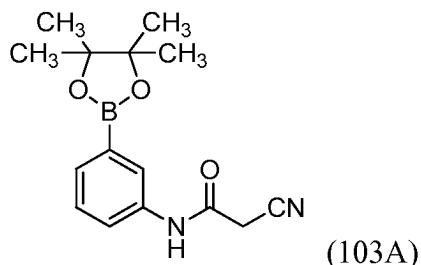
30

Ejemplo Comparativo 103

4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida

35

Intermedio comparativo 103A: 2-ciano-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



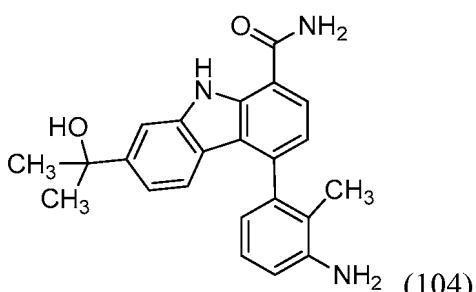
Una solución de ácido 2-cianoacético (0,115 g, 1,35 mmol), EDC (0,370 g, 1,93 mmol), HOBT (0,296 g, 1,93 mmol) y DIEA (0,562 ml, 3,22 mmol) en THF (10,7 ml) y DCM (10,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 50-1] (0,300 g, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió más ácido cianoacético (0,115 g) y después de 6 h más, se añadió más EDC (0,370 g) y HOBT (0,296 g). Después de mantenerla en agitación a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se sometió a 5
10
15
20
25
cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 30-50 %), para proporcionar 2-ciano-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (344 mg, 89 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 301 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

15 Ejemplo comparativo 103:

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 1, la 4-bromo-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida [sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-2] y 2-ciano-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida se convirtieron en 4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida con un 19 % de rendimiento. Espectro de masas *m/z* 441 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

25 Ejemplo Comparativo 104

4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida

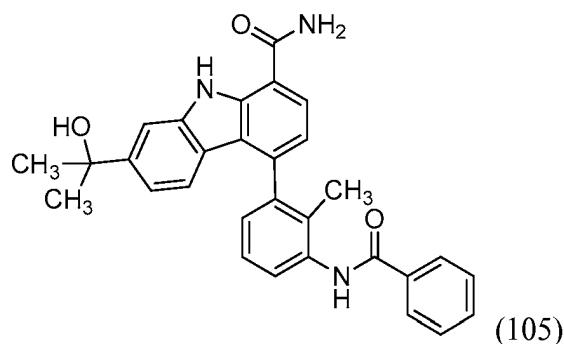


30

El ejemplo comparativo 104 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, Ejemplo 76-36.

35 Ejemplo Comparativo 105

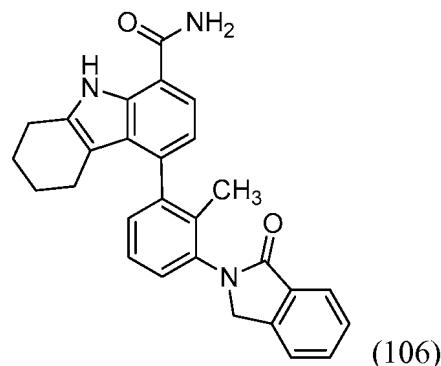
4-(3-benzamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 63 pero sustituyendo el cloruro de benzoilo por cloruro de acriloilo, la 4-(3-amino-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo comparativo 104] se convirtió en 4-(3-benzamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida con un 68 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 460 ($M+H-H_2O$)⁺. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,01 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64-7,49 (m, 5H), 7,43 (td, $J = 7,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,13-6,98 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,59 (s, 6H).

10 Ejemplo Comparativo 106

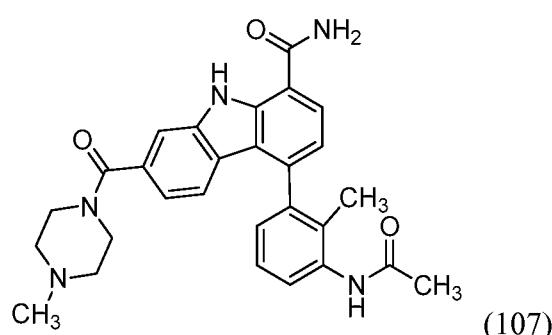
5-(2-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida



15 El ejemplo comparativo 106 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, Ejemplo 3-99.

20 Ejemplo Comparativo 107

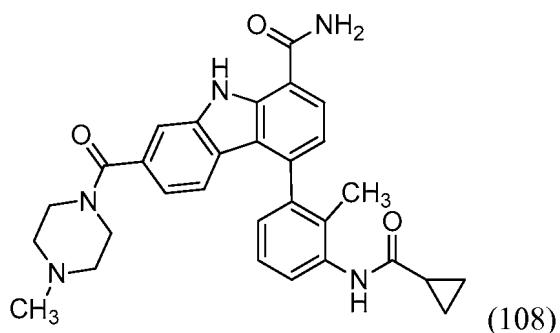
4-(3-acetamido-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida



25 El ejemplo comparativo 107 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, Ejemplo 5-2.

Ejemplo Comparativo 108

30 4-(3-(ciclopropanocarboxamido)-2-metilfenil)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida

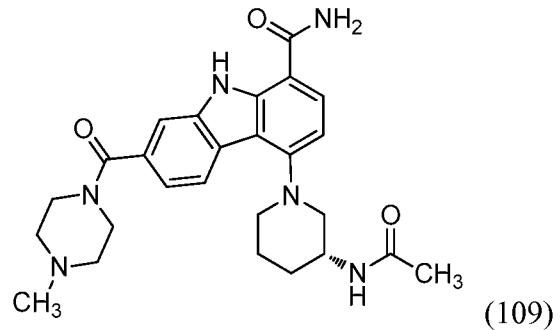


El ejemplo comparativo 108 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, Ejemplo 5-49.

5

Ejemplo Comparativo 109

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

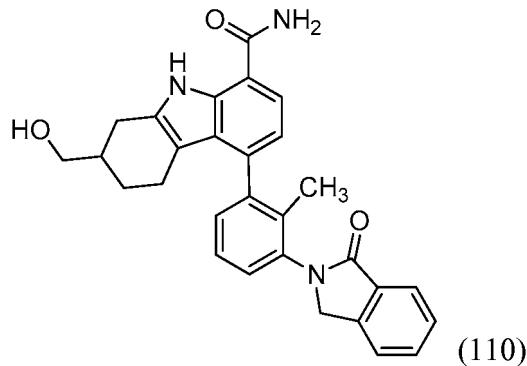


10

El ejemplo comparativo 109 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, Ejemplo 18-1.

15 Ejemplo Comparativo 110

(RS)-2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(1-oxoisooindolin-2-il)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



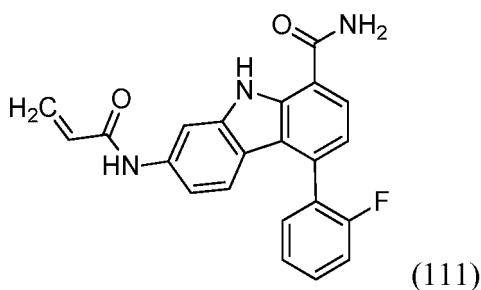
20

El ejemplo comparativo 110 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, Ejemplo 31-1.

25

Ejemplo Comparativo 111

7-acrilamido-4-(2-fluorofenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida

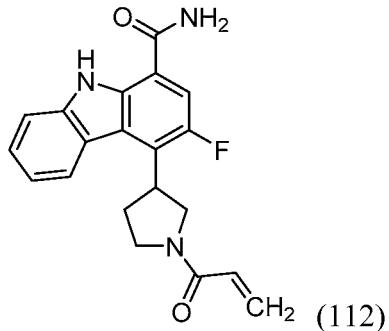


El ejemplo comparativo 111 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, Ejemplo 57-10.

5

Ejemplo 112

4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (racémico)

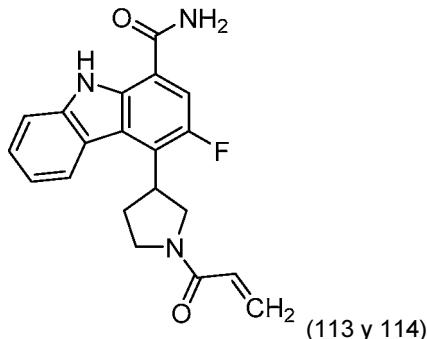


10

Se añadió cloruro de acriloilo (4,94 μ l, 0,061 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(pirrolidin-3-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, TFA (Intermedio 72) (25 mg, 0,061 mmol) y DIPEA (0,053 ml, 0,304 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el material en bruto se purificó usando HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ ; columna de 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 20 % a B al 100 % durante 10 min + parada de 5 min al 100 % de B, en donde A = 10:90:0,1 MeOH-H₂O-TFA y B = 90:10:0,1 MeOH-H₂O-TFA) para proporcionar 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (11,1 mg, 50,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas *m/z* 352 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 13,1, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,23 (tt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,80-6,59 (m, 1H), 6,34 (ddd, *J* = 16,8, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 5,86-5,71 (m, 1H), 4,79-4,63 (m, 1H), 4,25-3,70 (m, 4H), 2,71-2,47 (m, 2H).

Ejemplos 113 y 114

25 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (enantiómeros individuales)



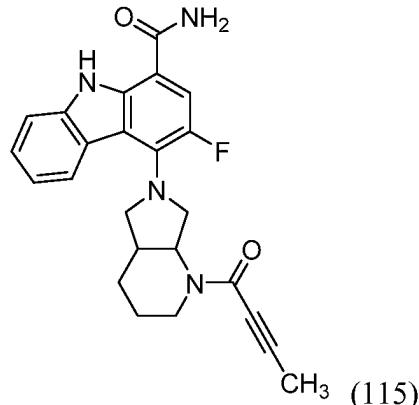
30 Una muestra de (RS)-4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 112) (20 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: CHIRALCEL® OJ-H (3 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (55-45) a 130 ml/min, 10.000 kPa (100 bar), 35 °C; preparación de muestras: 10 mg/ml en 25 ml de MeOH-DCM-ACN-THF-DMF; inyección: 4,5 ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó un enantiómero (Ejemplo 113) (2,1 mg). Espectro de masas *m/z* 352 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 13,0, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 6,81-6,59 (m, 1H), 6,34 (ddd,

J = 16,8, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 5,87-5,70 (m, 1H), 4,79-4,58 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,12-3,85 (m, 2H), 3,74 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,80-2,45 (m, 2H). El segundo pico de elución de la columna proporcionó un enantiómero (Ejemplo 114) (2,6 mg). Espectro de masas *m/z* 352 (M+H)⁺. No se asignaron las configuraciones absolutas de los ejemplos 113 y 114.

5

Ejemplo 115

Cis-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (racémica)



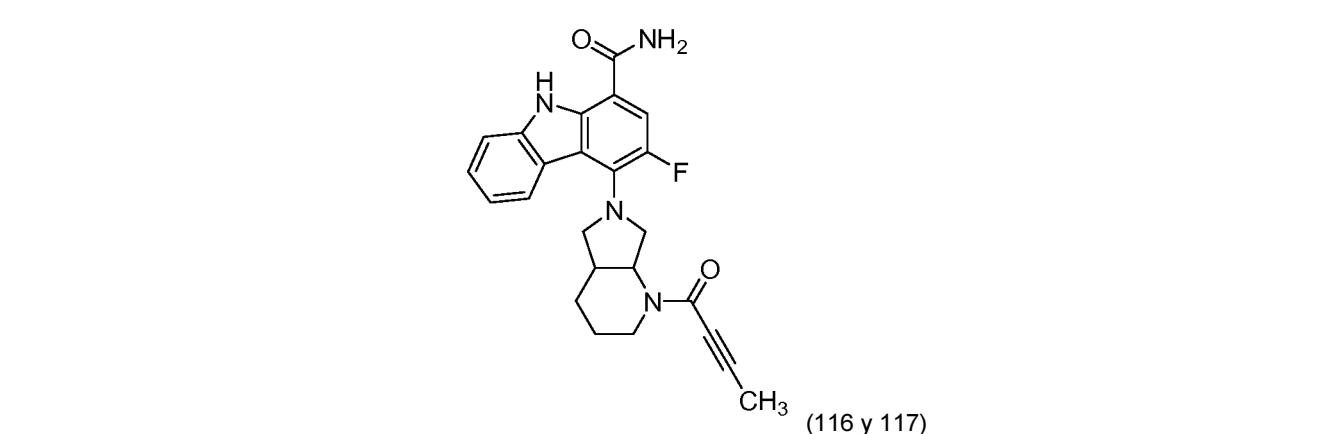
10

Una solución de 3-fluoro-4-(hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2*H*)-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida, TFA (19 mg, 0,041 mmol) [Intermedio 75], ácido but-2-inoico (3,42 mg, 0,041 mmol), DIPEA (7,11 μ l, 0,041 mmol) y HATU (15,49 mg, 0,041 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó usando HPLC preparativa (YMC ODS C18 5 μ ; columna de 30 x 100 mm; detección a 220 nM; caudal = 30 ml/min; gradiente continuo de B al 10 % a B al 100 % durante 40 min + parada de 5 min al 100 % de B, en donde A = 05:95:0,1 ACN-H₂O-TFA y B = 95:05:0,1 ACN-H₂O-TFA) para proporcionar (*RS*)-*cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2*H*)-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (12,3 mg, 70,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas *m/z* 419 (M+H)⁺.

15

Ejemplos 116 y 117

Cis-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (enantiómeros individuales)



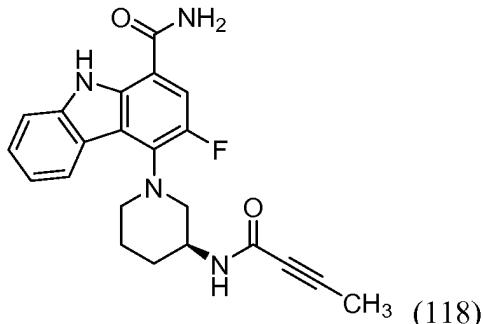
Una muestra de (*RS*)-*cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 115) (85 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: OD-H (5 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (65:35) a 300 ml/min; 10.000 kpa (100 bar), 35 °C; preparación de muestras: 85 mg en 18 ml de MeOH-DCM (1:1); inyección: 4,72 mg/ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó un enantiómero de *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 116) en forma de un sólido de color blanco (31,5 mg). El segundo pico de elución de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(1-(but-2-inoil) octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 117) en forma de un sólido de color blanquecino (31 mg). Espectro de masas *m/z* 419 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,18-8,11 (m, *J* = 10,5 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,91 (dd, *J* = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,1, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (dc, *J* = 16,9, 8,5 Hz, 1H),

4,35-4,24 (m, 1H), 3,74-2,77 (m, 3H), 2,70-2,29 (m, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 19,0$ Hz, 3H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,87 (s a, 3H), 1,61-1,34 (m, 1H). RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆) complejo debido a la mezcla de rotámeros. Los espectros de masas y los espectros de la RMN de ambos enantiómeros fueron los mismos. No se asignaron las estereoquímicas absolutas de los ejemplos 116 y 117.

5

Ejemplo 118

(S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida



10

Se añadió DIPEA (2,62 ml, 15,01 mmol) a una solución de (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Intermedio 85) (0,98 g, 3,00 mmol), ácido but-2-inoico (0,265 g, 3,15 mmol) y HATU (1,199 g, 3,15 mmol) en DMF (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc,

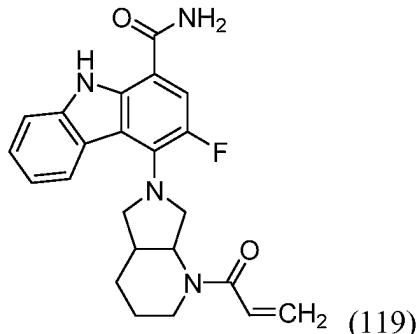
15 se lavó con NaHCO₃ saturado, agua (3x), se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexanos/acetato de etilo 100:0 a 0:100 de gradiente) para proporcionar (0,520 g, 51 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 393 (M+H)⁺. RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,85 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 4,03 (s a, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,99 (s a, 2H), 2,03-1,79 (m, 6H), 1,43 (s a, 1H).

20

Ejemplo 119

Cis-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (enantiómeros individuales)

25



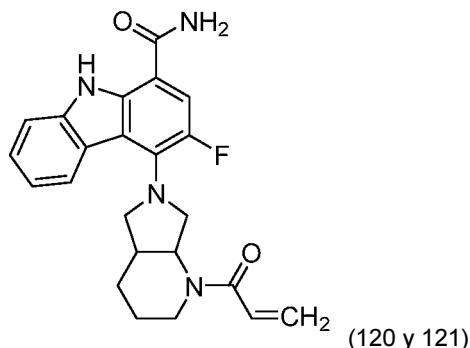
Se añadió cloruro de acriloilo (3,48 μ l, 0,043 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, TFA (20 mg, 0,043 mmol) (Intermedio 75) y DIPEA (7,49 μ l, 0,043 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el material en bruto se purificó usando HPLC preparativa (YMC ODS C18 5 μ ; columna de 30 x 100 mm; detección a 220 nM; caudal = 30 ml/min; gradiente continuo de B al 10 % a B al 100 % durante 40 min + parada de 5 min al 100 % de B, en donde A = 05:95:0,1 ACN-H₂O-TFA y B = 95:05:0,1 ACN-H₂O-TFA) para proporcionar (RS)-*cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (10,9 mg, 61,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas m/z 407 (M+H)⁺.

30

Ejemplos 120 y 121

Cis-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (enantiómeros individuales)

40



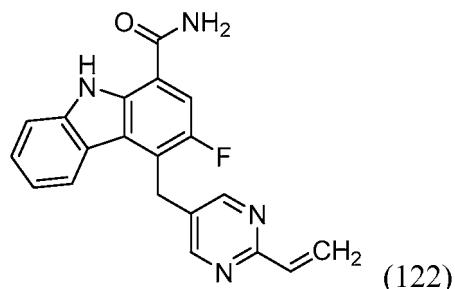
Una muestra de (RS)-*cis*-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 119) (76 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: AS-H (3 x 25 cm, 5 µm);

- 5 Fase móvil: CO₂-MeOH (70:30) a 180 ml/min; 10.000 kpa (100 bar), 35 °C; preparación de muestras: 76 mg en 8 ml de MeOH; inyección: 9,5 mg/ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó un enantiómero de *cis*-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 120) en forma de un sólido de color blanco (26,3 mg). El segundo pico de elución de la columna proporcionó el otro enantiómero de *cis*-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 121) en forma de un sólido de color blanquecino (26,5 mg). Espectro de masas *m/z* 407 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,89 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 5,33-4,86 (m, 1H), 4,50-3,92 (m, 1H), 3,81-2,71 (m, 5H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 3H), 1,43 (s a, 1H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) complejo debido a la mezcla de rotámeros. Los espectros de masas y los espectros de la RMN de ambos enantiómeros fueron los mismos. No se asignaron las estereoquímicas absolutas de los ejemplos 120 y 121.

Ejemplo 122

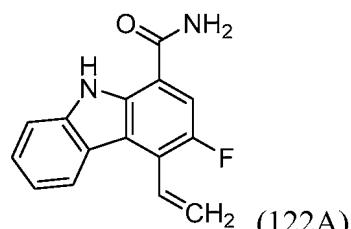
3-fluoro-4-((2-vinilpirimidin-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida

20



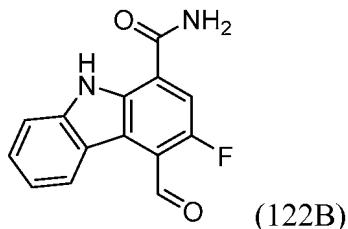
Intermedio 122A: 3-fluoro-4-vinil-9H-carbazol-1-carboxamida

25



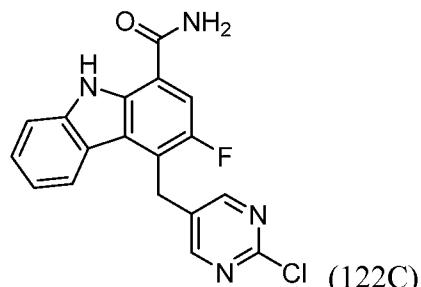
Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (100 mg, 0,326 mmol), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (94 mg, 0,39 mmol), fosfato potásico tribásico 2 M (0,41 ml, 0,81 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butil-fosfino)ferroceno paladio (10,61 mg, 0,016 mmol) en THF (3 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexanos/acetato de etilo 100:0 a 0:100 de gradiente) para proporcionar 3-fluoro-4-vinil-9H-carbazol-1-carboxamida (70 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Espectro de masas *m/z* 255 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,19 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,08 (dt, *J* = 17,9, 1,7 Hz, 1H), 5,90 (dt, *J* = 11,7, 1,7 Hz, 1H).

Intermedio 122B: 3-fluoro-4-formil-9H-carbazol-1-carboxamida



- 5 Una solución de tetraóxido de osmio 2 % en agua (0,35 ml, 0,03 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-vinil-9H-carbazol-1-carboxamida (70 mg, 0,26 mmol; intermedio 8) y 2,6-dimetilpiridina (0,06 ml, 0,55 mmol) en dioxano (0,8 ml). A continuación, se añadió una solución de peryodato sódico (236 mg, 1,10 mmol) en agua (0,3 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexanos/acetato de etilo 100:0 a 0:100 de gradiente) para proporcionar 3-fluoro-4-formil-9H-carbazol-1-carboxamida (60 mg, 85 % de rendimiento)
- 10 en forma de un sólido de color amarillo. Espectro de masas m/z 257 ($M+H$)⁺.

Intermedio 122C: 4-((2-cloropirimidin-5-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida



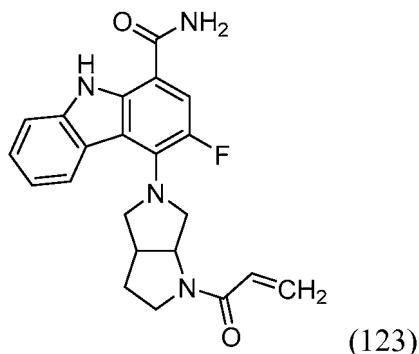
- 15 Una solución de 3-fluoro-4-formil-9H-carbazol-1-carboxamida (10 mg, 0,04 mmol) y 4-metilbencenosulfonhidrazida (7,99 mg, 0,04 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 80 °C durante 90 min. La LCMS indicó la formación de tosilhidrazona. Se añadió ácido 2-cloropirimidin-4-borónico (9,21 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (8,09 mg, 0,06 mmol) y se agitó a 110 °C durante 2 horas (Ref. *Nature Chem.*, vol. 1 (septiembre de 2009), doi: 10.1038/NCHEM.328). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se purificó usando HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ m; columna 30 x 100 mm, eluyendo con metanol-agua que contiene TFA al 0,1 %, gradiente del 20-100 %, 40 ml/min) para proporcionar 4-((2-cloropirimidin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (2,3 mg, 16,66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Espectro de masas m/z 355 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,44 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,51 (s a, 1H), 4,71 (s, 2H).
- 20
- 25

Ejemplo 122:

- 30 Una solución de 4-((2-cloropirimidin-5-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (10 mg, 0,028 mmol), compuesto de 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano con piridina (1:1) (10,18 mg, 0,042 mmol), carbonato potásico 2 M (0,042 ml, 0,085 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,26 mg, 2,82 μ mol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa (XBridge C18, 19 x 200 mm, columna de partículas de 5 μ m, eluyendo con 95 acetonitrilo-agua que contiene acetato amónico 10 mM, gradiente del 20-60 %, 20 ml/min) para proporcionar 3-fluoro-4-((2-vinilpirimidin-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas m/z 347 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,44 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,51 (s a, 1H), 4,71 (s, 2H).
- 35

Ejemplo 123

Cis-4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida

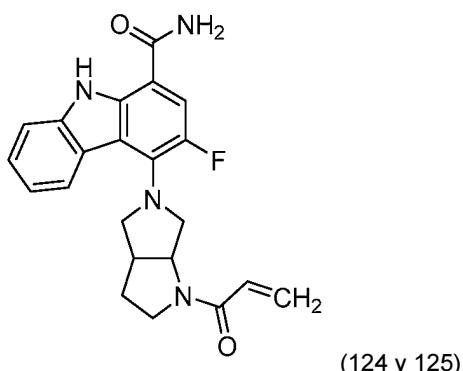


Se añadió cloruro de acriloilo (4,49 μ l, 0,055 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, TFA (Intermedio 76) (25 mg, 0,055 mmol) y DIPEA (9,65 μ l, 0,055 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el material en bruto se purificó usando HPLC preparativa (YMC ODS C18 5 μ ; columna de 30 x 100 mm; detección a 220 nM; caudal = 30 ml/min; gradiente continuo de B al 10 % a B al 100 % durante 40 min + parada de 2 min al 100 % de B, en donde A = 05:95:0,1 ACN-H₂O-TFA y B = 95:05:0,1 ACN-H₂O-TFA) para proporcionar (*RS*)-*cis*-4-(1-acryloylhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (8,9 mg, 39,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. Espectro de masas *m/z* 393 ($M+H$)⁺.

Ejemplos 124 y 125

Cis-4-(1-acryloylhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (enantiómeros individuales)

15

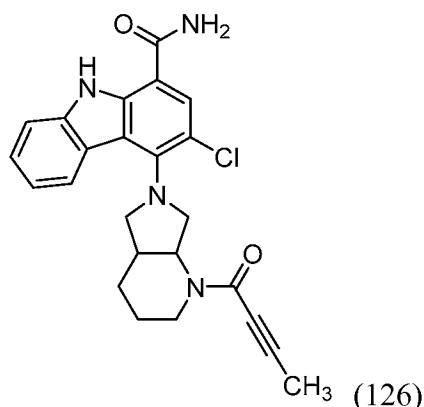
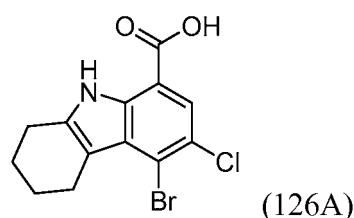


Una muestra de (*RS*)-*cis*-4-(1-acryloylhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 123) (108 mg) se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: AS-H (3 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (75:25) a 140 ml/min; 10.000 kpa (100 bar), 40 °C; preparación de muestras: 108 mg en MeOH; inyección: 1,35 mg/ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó un enantiómero de *cis*-4-(1-acryloylhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 1240 en forma de un sólido de color blanco (42 mg). El segundo pico de elución de la columna proporcionó el segundo enantiómero de *cis*-4-(1-acryloylhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (Ejemplo 125) en forma de un sólido de color blanquecino (35 mg). Espectro de masas *m/z* 393 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,07-7,98 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,22-7,05 (m, 1H), 6,88-6,56 (m, 1H), 6,38-6,25 (m, 1H), 5,90-5,66 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,10-3,74 (m, 4H), 3,64 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,41-3,18 (m, 1H), 2,41-2,03 (m, 2H). RMN ¹H (400 MHz, MEOH-d₄) complejo debido a una mezcla de rotámeros. Los espectros de masas y los espectros de la RMN de ambos enantiómeros fueron los mismos. No se asignaron las estereoquímicas absolutas de los ejemplos 124 y 125.

Ejemplo 126

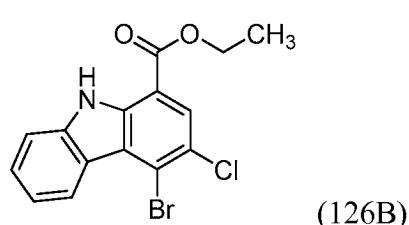
4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (racémica)

35

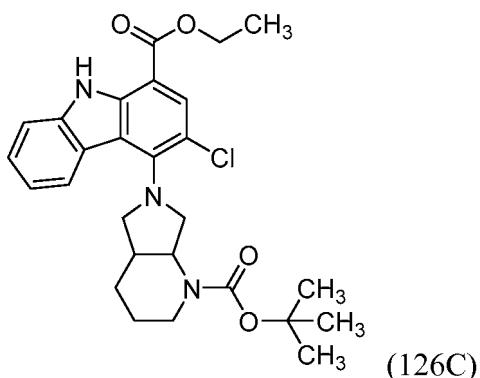
Intermedio 126A: Ácido 5-bromo-6-chloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico

5

- A una suspensión de ácido 2-amino-4 bromo-5-clorobenzoico (1,0 g, 3,99 mmol) en HCl concentrado (20 ml) a -10 °C se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,289 g, 4,19 mmol) en agua (2,0 ml) a una velocidad en la que temperatura de reacción permaneció por debajo de 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió una solución de cloruro de estaño (II) (1,590 g, 8,38 mmol) en HCl concentrado (5,0 ml) a la mezcla a una velocidad a la que la temperatura de reacción permaneció por debajo de -5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (752 mg, 1,868 mmol, 46,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 Una mezcla de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (1,0 g, 3,31 mmol) y ciclohexanona (0,650 g, 6,62 mmol) en HOAc (20 ml) se agitó a 110 °C durante 18 horas. El precipitado se filtró y se lavó con HOAc y DCM. El material en bruto proporcionó ácido 5-bromo-6-chloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (893 g, 2582 mmol, 7,80E+04 % de rendimiento) en forma de un sólido de color verde claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,01 (s a, 2H), 2,76 (s a, 2H), 1,78 (s a, 4H). LCMS: 1,21 min, M+H 329.
- 15 Una mezcla de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (1,0 g, 3,31 mmol) y ciclohexanona (0,650 g, 6,62 mmol) en HOAc (20 ml) se agitó a 110 °C durante 18 horas. El precipitado se filtró y se lavó con HOAc y DCM. El material en bruto proporcionó ácido 5-bromo-6-chloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (893 g, 2582 mmol, 7,80E+04 % de rendimiento) en forma de un sólido de color verde claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,01 (s a, 2H), 2,76 (s a, 2H), 1,78 (s a, 4H). LCMS: 1,21 min, M+H 329.
- 20 Intermedio 126B: 4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo

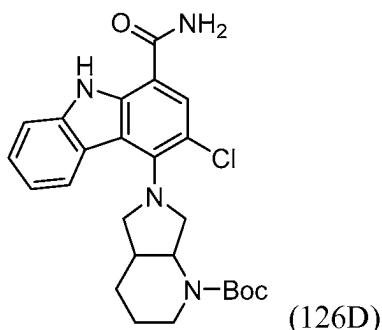


- 25 A una solución de ácido 5-bromo-6-chloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico, (Intermedio 126A) (2,27 g, 6,91 mmol) en THF (80 ml) se le añadió DDQ (3,14 g, 13,82 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró para dar ácido 4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxílico. Una mezcla de ácido 4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxílico y ácido sulfúrico (0,736 ml, 13,82 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 50:50 de gradiente) para proporcionar 4-bromo-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo (760 mg, 2,048 mmol, 29,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,12 (s a, 1H), 8,82 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 8,23-8,08 (m, 1H), 7,65-7,48 (m, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,55-1,47 (m, 3H).
- 30 Intermedio 126C: 4-(1-(terc-butoxicarbonil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2*H*)-il)-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo
- 35 Intermedio 126C: 4-(1-(terc-butoxicarbonil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2*H*)-il)-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxilato de etilo



Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (200 mg, 0,567 mmol, 1-80), octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (141 mg, 0,624 mmol), carbonato de cesio (425 mg, 1,305 mmol), 5 BINAP (17,66 mg, 0,028 mmol) y Pd₂(dba)₃ (26,0 mg, 0,028 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (3 ml) se agitó a 105 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1,0 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de 10 sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 50:50 de gradiente) para producir 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil) hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (198 mg, 0,358 mmol, 63,1 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo claro. LCMS: 1,36 min, M+H 498.

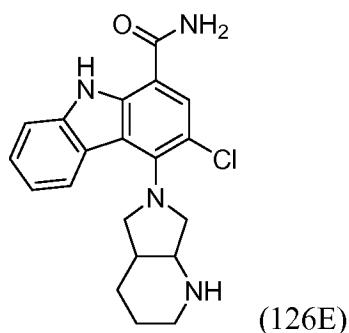
Intermedio 126D: 6-(1-carbamoil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 Una mezcla de 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (198 mg, 0,398 mmol) e hidróxido sódico 2,0 M (1,988 ml, 3,98 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en una solución de HCl acuoso 1,0 N (60 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar ácido 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxílico. LCMS: 1,17 min, M+H 470.

20 Una mezcla de ácido 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxílico, cloruro de amonio (213 mg, 3,98 mmol), BOP (176 mg, 0,398 mmol) y TEA (0,277 ml, 1,988 mmol) en 25 DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1,0 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente) para producir 6-(1-carbamoil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,240 mmol, 60,3 % de rendimiento) en forma 30 de un sólido de color blanco. LCMS: 1,13 min, M+H 469.

Intermedio 126E: 3-cloro-4-(octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



5 A una solución de 6-(1-carbamoil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 0,160 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró para proporcionar 3-cloro-4-(octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida.

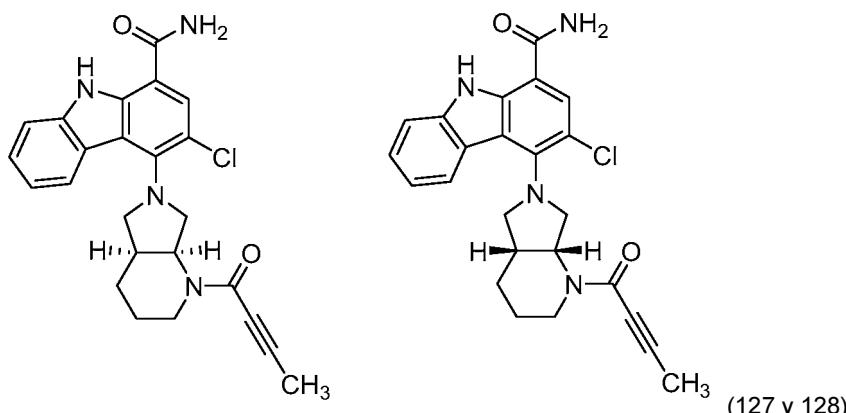
Ejemplo 126:

10 3-cloro-4-(octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, ácido but-2-inoico (13,45 mg, 0,160 mmol) y BOP (70,7 mg, 0,160 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió TEA (0,111 ml, 0,800 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1,0 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente) proporcionando el ejemplo 126. (65 mg, 0,142 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,33-8,14 (m, 2H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62-7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,49-5,29 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 1H), 3,67-3,39 (m, 2H), 3,34-3,08 (m, 2H), 2,95-2,64 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,15-1,78 (m, 6H), 1,62-1,31 (m, 1H). LCMS: 0,94 min, M+H 435.

20

Ejemplos 127 y 128

25 4-((4aS,7aS)-1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida y 4-((4aR,7aR)-1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (enantiómeros individuales)



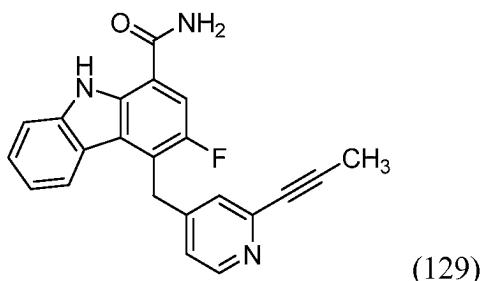
30 Se separó la 4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (65 mg) por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (CHIRALCEL® OJ (3 x 25 cm, 5 µm); Fase móvil: CO₂-MeOH con NH₄OH al 0,1 % (67/33) a 160 ml/min; 10.000 kpa (100 bar), 40 °C; preparación de muestras: 85 mg en 6 ml de MeOH con NH₄OH al 0,1 %). El primer pico de elución de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (18 mg). El segundo pico de elución de la columna proporcionó el segundo enantiómero de 4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (17 mg).

35

Ejemplo 129

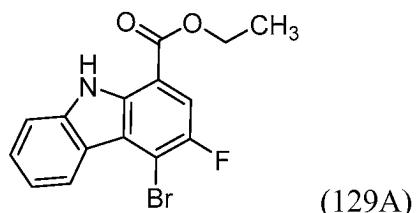
40

3-fluoro-4-((2-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)methyl)-9H-carbazol-1-carboxamida



Intermedio 129A: 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo

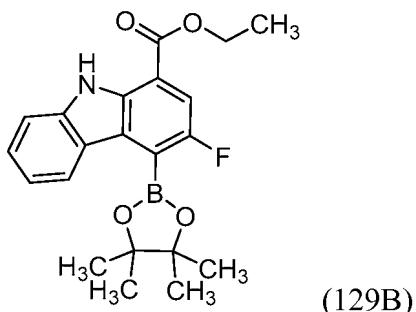
5



El intermedio 129A se preparó de acuerdo con el procedimiento general del intermedio 126B usando el ácido intermedio (ácido 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico) de la preparación de intermedio 8. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,04 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,64-7,48 (m, 2H), 7,35 (ddd, J = 8,1, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 4,51 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 129B: 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo

10



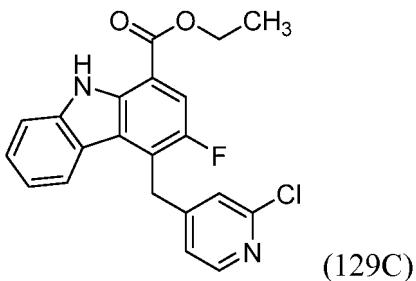
15

Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (700 mg, 2,082 mmol), bis(pinacolato)diboro (555 mg, 2,186 mmol), acetato potásico (613 mg, 6,25 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (85 mg, 0,104 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1,0 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente) para producir 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (522 mg, 1,226 mmol, 58,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: 1,18 min, M+H 384.

20

Intermedio 129C: 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo

25

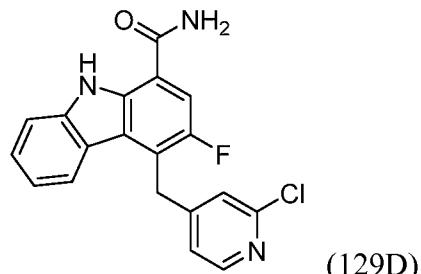


A una solución de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (100 mg, 0,261 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino) ferroceno paladio (8,50 mg, 0,013 mmol) y fosfato potásico

tribásico 2,0 M (0,391 ml, 0,783 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió 2-cloro-4-(clorometil)piridina (42,3 mg, 0,261 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un recipiente cerrado herméticamente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto

- 5 se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 60:40 de gradiente) para producir 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (75 mg, 0,186 mmol, 71,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,12 (s a, 1H), 8,25 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,97-7,82 (m, 2H), 7,62-7,45 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,56-1,45 (m, 3H). LCMS: 1,14 min, M+H 383.

- 10 Intermedio 129D: 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida



- 15 Una mezcla de 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxilato de etilo (75 mg, 0,196 mmol) e hidróxido de litio (0,392 ml, 0,392 mmol) en THF (2,0 ml) se agitó a 60 °C durante 18 hora. Una solución de CHI acuoso 1,0 N (0,4 ml) se añadió a la mezcla y la mezcla se concentró para dar ácido 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico. LCMS 5 : 0,94 min, M+H 355.

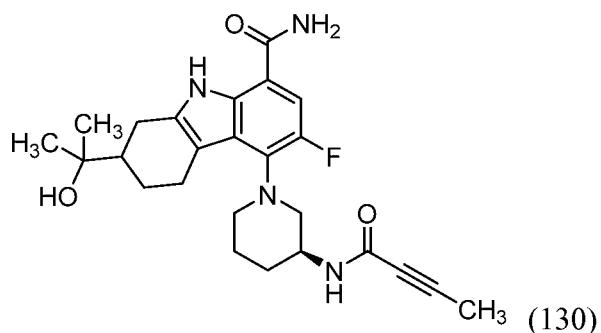
- 20 Una mezcla de ácido 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico, cloruro de amonio (52,4 mg, 0,980 mmol), BOP (87 mg, 0,196 mmol) y TEA (0,137 ml, 0,980 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1,0 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente) para producir 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (67 mg, 0,170 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: 0,88 min, M+H 354.

Ejemplo 129:

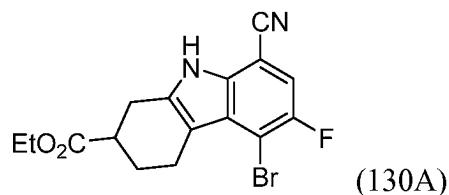
- 30 Una mezcla de 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (20 mg, 0,057 mmol), (1-propinil)estaño de tributilo (55,8 mg, 0,170 mmol), cloruro de litio (7,19 mg, 0,170 mmol) y tetraquís(trifenilfosfina)paladio (0) (3,27 mg, 2,83 µmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a 90 °C en un recipiente cerrado herméticamente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-55 % de B durante 25 minutos, después una parada de 2 minutos al 55 % de B; Velocidad: 20 ml/min) para producir 3-fluoro-4-((2-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (14,1 mg, 0,037 mmol, 66,3 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,04 (m, 3H), 4,65 (s a, 2H), 1,97 (s, 3H). LCMS: 0,71 min, M+H 358.

Ejemplo 130

- 45 5-((S)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (racémica)



Intermedio 130A: 5-bromo-8-ciano-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo

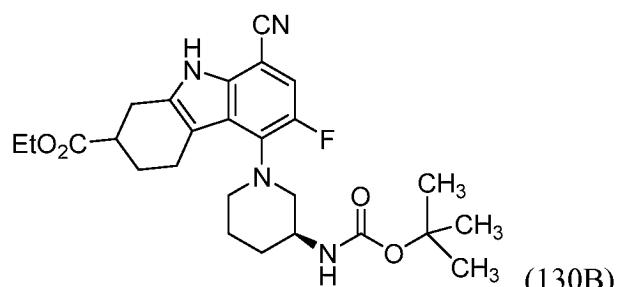


5

A una solución homogénea de 5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a temperatura ambiente se le añadió tricloruro de fosforilo (0,485 ml, 5,22 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días.

- 10 La mezcla de reacción heterogénea se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 5-bromo-8-ciano-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0,699 g, 1,91 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 1,40 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 365,2 y 367,1.
- 15

Intermedio 130B: 5-((S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-8-ciano-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo



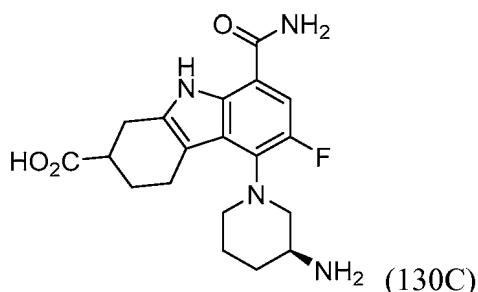
20

Una mezcla de 5-bromo-8-ciano-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0,699 g, 1,91 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,460 g, 2,30 mmol) y piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,460 g, 2,30 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó con vacío y nitrógeno (3x). Se añadió BINAP (0,060 g, 0,096 mmol)

- 25 seguido de Pd₂(dba)₃ (0,088 g, 0,096 mmol) y la mezcla se desgasificó (3x). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 103 °C y se agitó durante ~24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 40 g; 0 %-100 % de acetato de etilo en hexano) para dar 5-((S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-8-ciano-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0,718 g, 1,48 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 1,48 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1= 485,5.
- 30

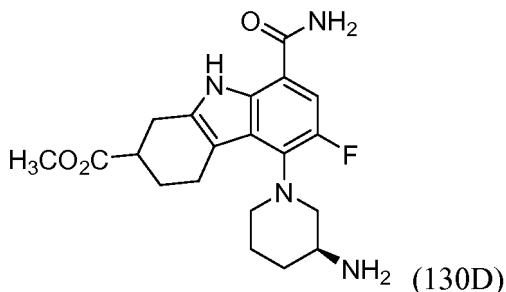
35

Intermedio 130C: Ácido 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico



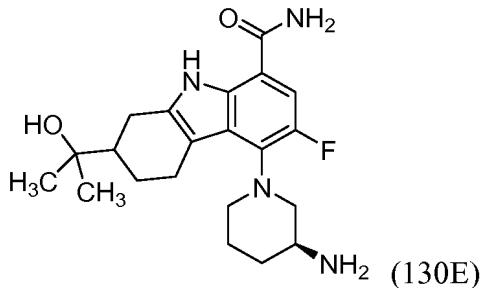
Una mezcla de 5-((S)-3-((benciloxi)carbonil)amino)piperidin-1-il)-8-ciano-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo (0,699 g, 1,348 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 90 % (9,98 ml, 168 mmol) se sumergió en un baño de aceite a 60 °C y se agitó durante 60 min. A la mezcla de reacción en agitación se enfrió a 0 °C se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (10 M) (33,7 ml, 337 mmol) gota a gota. Se añadieron unas gotas más de la solución de hidróxido sódico hasta que el pH fue ~9. El pH se redujo después a ~5 con ácido clorhídrico y la suspensión se filtró a presión reducida. El sólido se lavó con agua y se secó bien para dar ácido 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxílico (0,400 g, 1,07 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,723 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 375,2.

Intermedio 130D: 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxílico (0,380 g, 1,02 mmol) en una mezcla de metanol (2,5 ml) y diclorometano (2,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió trimetilsilildiazometano (2 M en éter; 0,558 ml, 1,12 mmol) gota a gota, mientras se controlaba por HPLC, hasta que la reacción estaba casi completa. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhídrido. Se recogió un precipitado que se formó durante el tratamiento y se encontró que era el material de partida ácido. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrido y se concentró para proporcionar 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxilato de metilo (0,269 g, 0,693 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,753 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 389,2.

Intermedio 130E: 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida



35

A una solución de 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxilato de

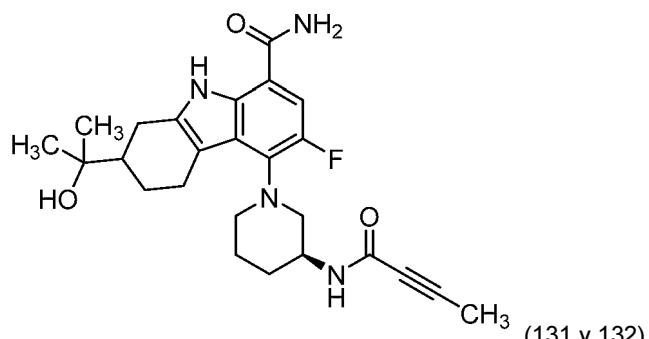
metilo (0,269 g, 0,693 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C se le añadió metillitio (1,6 M en éter) (3 equiv.; 1,3 ml, 78 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min. Se añadieron 3 equivalentes más de metillitio (1,3 ml) durante 25 min y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h más. La reacción se interrumpió a -78 °C con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, dando como resultado un sólido. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se lavó bien. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico y se concentró a presión reducida. Ambos productos recuperados se combinaron para dar 5-(S)-3-aminopiperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (0,105 g, 0,270 mmol, 39,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto tuvo un tiempo de retención de UPLC = 0,745 min. - Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min.); Disolvente A = MeOH al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 389,2.

Ejemplo 130:

Una mezcla de 5-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (0,079 g, 0,203 mmol), ácido but-2-inoico (0,021 g, 0,244 mmol), HATU (0,108 g, 0,285 mmol) y base de Hunig (0,124 ml, 0,712 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de litio acuoso al 10 % (2x) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 4 g; metanol al 0 %-5 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. El compuesto se trituró con metanol con sonicación y se secaron para dar 5-((S)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (0,0072 g, 0,015 mmol, 7,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,965 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 455,4.

Ejemplos 131 y 132

5-((S)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (isómero individual)



(31 y 132)

El filtrado del ejemplo 130 se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar los dos isómeros homoisómeros: Ejemplo 131 (Diastereómero 1) en forma de un sólido de color blanco. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,967 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 455,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,32 (s a, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 2H), 3,06 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 16,9, 4,5 Hz, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,85 (s a, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H) y 1,13 (d, J = 3,8 Hz, 6H).

Ejemplo 132 (Diastereómero 2) en forma de un sólido de color blanco. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,973 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 455,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,32 (s a, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,87 (dd, J = 16,8, 4,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,86 (s a, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H) y 1,13 (s, 6H).

Tabla 7

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Nombre	Espectro de masas
133		Intermedio 70	4-(2-acriloilisoindolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 400 ($M+H$) ⁺
134		Intermedio 71	4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 350 ($M+H$) ⁺
135 (racemato)		Intermedio 73	5-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	m/z 356 ($M+H$) ⁺
136 homoquiral		Intermedio 74	(<i>R</i>)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 393 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Nombre	Espectro de masas
137 (racemato)		Intermedio 76	4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 405 (M+H) ⁺
138		Intermedio 77	4-(1-acrioloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 364 (M+H) ⁺
139 (racemato)		Intermedio 78	4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 419 (M+H) ⁺
140 (racemato)		Intermedio 78	4-(7-acrioloil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Nombre	Espectro de masas
141 (racemato)		Intermedio 79	4-(1-acriloiloctahydro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 407 (M+H) ⁺
142 (racemato)		Intermedio 79	4-(1-(but-2-inoil)octahydro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 419 (M+H) ⁺

Otros ejemplos preparados por los procedimientos descritos anteriormente o procedimientos similares a los conocidos en la técnica, usando los materiales de partida apropiados, se muestran en la tabla 8.

5

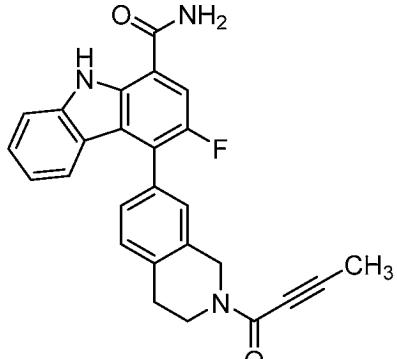
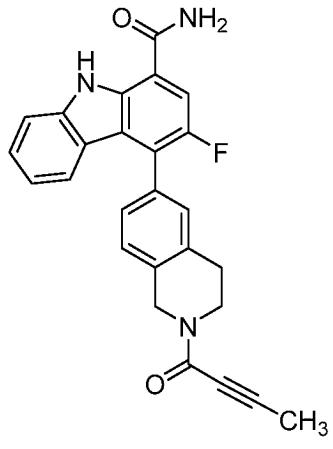
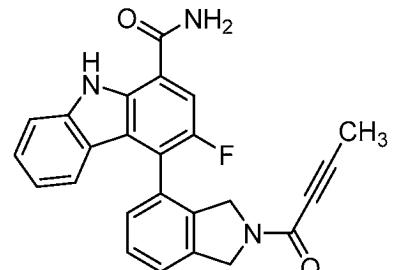
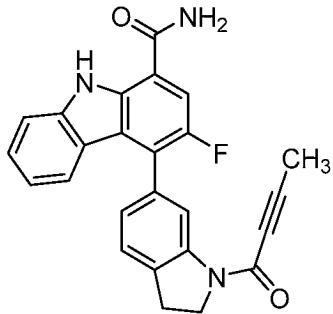
Tabla 8

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
143		4-(6-acriloil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 379 (M+H) ⁺

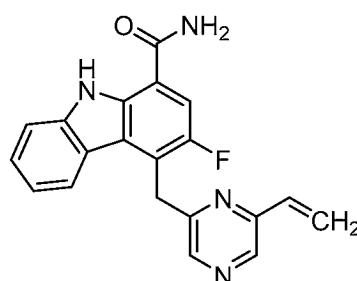
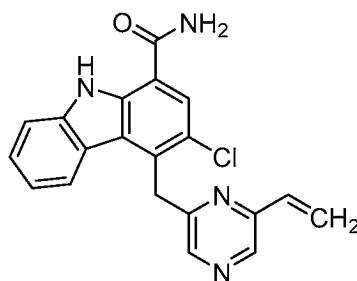
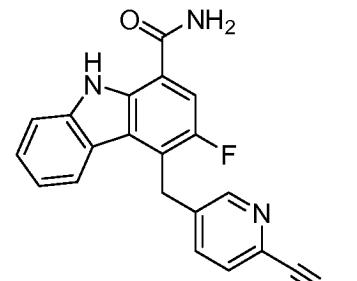
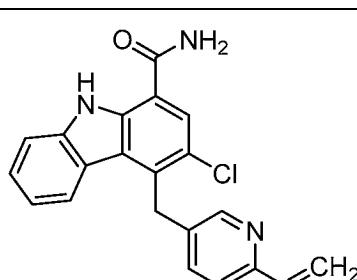
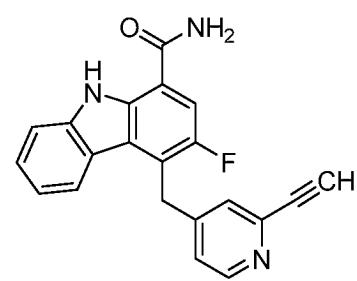
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
144		4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 391 (M+H) ⁺
145		4-(7-acriloiloctahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 421 (M+H) ⁺
146		4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 423 (M+H) ⁺
147 (racemato)		4-(1-(but-2-inoil)indolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 412 (M+H) ⁺

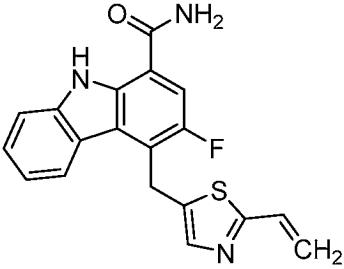
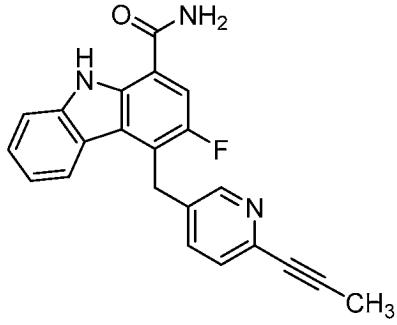
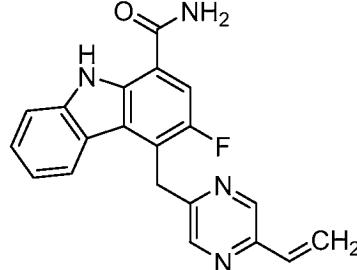
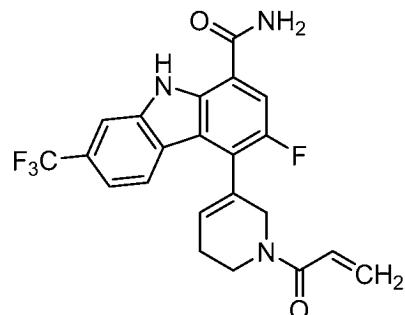
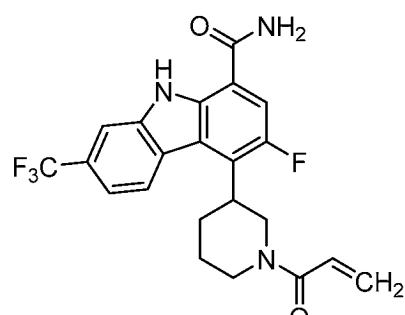
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
148		4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 426 ($M+H$) ⁺
149		4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 426 ($M+H$) ⁺
150 (racemato)		4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 412 ($M+H$) ⁺
151		4-(1-(but-2-inoil)indolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 412 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
152		3-fluoro-4-((6-vinylpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 347 (M+H) ⁺
153		3-cloro-4-((6-vinylpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 363 (M+H) ⁺
154		4-((6-etinilpiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 344 (M+H) ⁺
155		3-cloro-4-((6-vinylpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 362 (M+H) ⁺
156		4-((2-etinilpiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 344 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
157		3-fluoro-4-((2-viniltiazol-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 352 ($M+H$) ⁺
158		3-fluoro-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 358 ($M+H$) ⁺
159		3-fluoro-4-((5-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 347 ($M+H$) ⁺
160		4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahydropiridin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 432 ($M+H$) ⁺
161		4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida, isómero 1	m/z 434 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
162		4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida; isómero 2	m/z 434 ($M+H$) ⁺
163		(S)-4-(3-acrilmidopiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 449 ($M+H$) ⁺
164		(S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 461 ($M+H$) ⁺
165		(R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 461 ($M+H$) ⁺
166		(S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 487 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
167		(S)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 420 ($M+H$) ⁺
168		4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 468 ($M+H$) ⁺
169		4-(1-acriloilindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 468 ($M+H$) ⁺
170		4-(1-acriloilindolin-6-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 468 ($M+H$) ⁺
171		4-(1-acriloil-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 475 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
172		(S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 520 (M+H) ⁺
173		(S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	m/z 465 (M+H) ⁺
174		3-fluoro-N7,N7-dimetil-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	m/z 403 (M+H) ⁺
175		(S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	m/z 409 (M+H) ⁺
176		(S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 465 (M+H) ⁺
177		4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 510 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
178		4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 522 ($M+H$) ⁺
179		4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 481 ($M+H$) ⁺
180		4-(1-acriloindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 444 ($M+H$) ⁺
181		4-(1-cianoindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 415 ($M+H$) ⁺
182 (racemato)		4-(1-acriloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 441 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
183 (racemato)		4-(1-(but-2-inoil) octahydro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 453 (M+H) ⁺
184 racémico		5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	<i>m/z</i> 427 (M+H) ⁺
185		(R)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	<i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺
186 Isómero 1		5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	<i>m/z</i> 459 (M+H) ⁺
187 Isómero 2		5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida	<i>m/z</i> 459 (M+H) ⁺

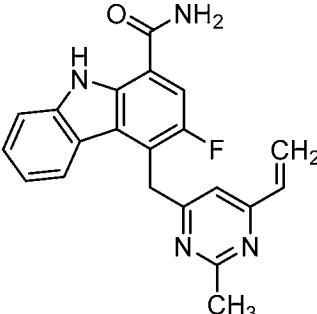
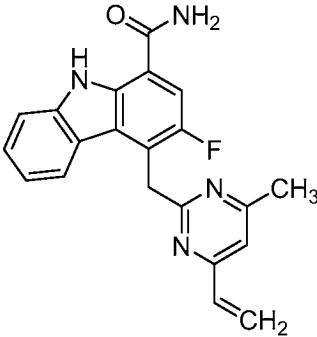
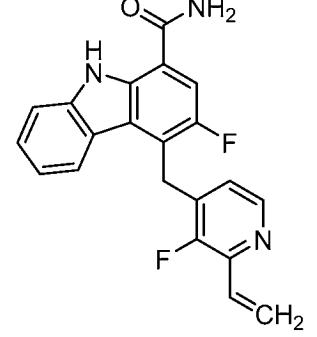
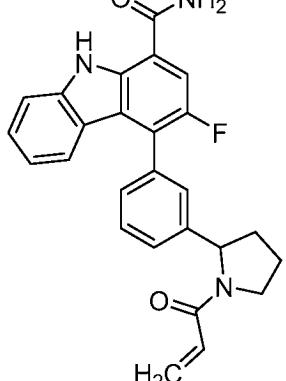
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
188		6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)methyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida	m/z 420 ($M+H$) ⁺
189		3-fluoro-4-(2-vinylpiridin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 332 ($M+H$) ⁺
190		4-(7-(but-2-inoil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 433 ($M+H$) ⁺
191		4-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 364 ($M+H$) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
192		4-(1-(but-2-inoil)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 376 (M+H) ⁺
193		3-fluoro-4-(5-(N-methylacrylamido)pyridin-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 389 (M+H) ⁺
194		4-((1S,4S)-2-acryloyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 379 (M+H) ⁺
195		3-fluoro-4-((2-methyl-6-vinylpyridin-4-il)methyl)-9H-carbazol-1-carboxamida	<i>m/z</i> 360 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
196		3-fluoro-4-((2-methyl-6-vinylpirimidin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 361 (M+H) ⁺
197		3-fluoro-4-((4-methyl-6-vinylpirimidin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 361 (M+H) ⁺
198		3-fluoro-4-((3-fluoro-2-vinylpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 364 (M+H) ⁺
199		4-(3-(1-acriloilpirrolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 428 (M+H) ⁺

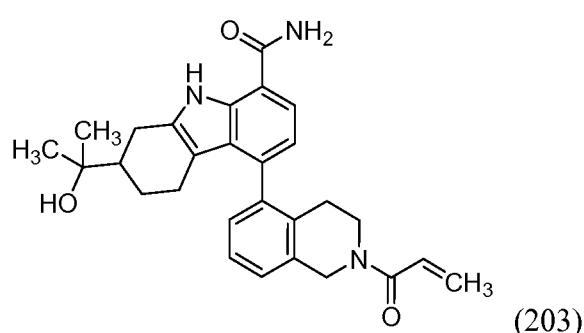
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Espectro de masas
200		4-(3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 440 ($M+H$) ⁺
201		(E)-3-fluoro-4-(3-(3-morfolin-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 444 ($M+H$) ⁺
202		(E)-3-fluoro-4-(3-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 428 ($M+H$) ⁺

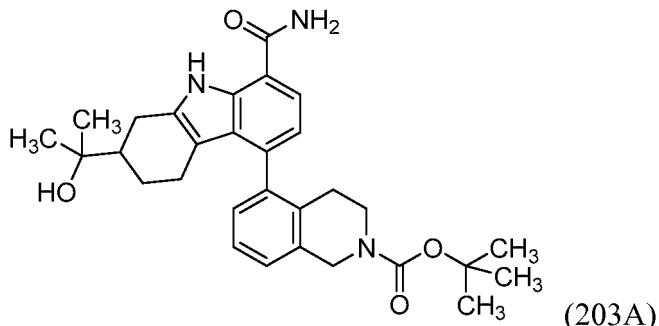
Ejemplo 203

5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

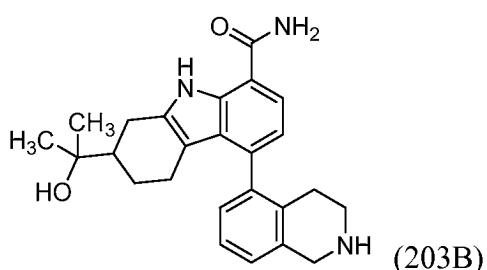
5



Intermedio 203A: 5-(8-carbamoil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-

2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Una mezcla de 5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (enantiómero homoquiral 1, véase la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-1 0,177 g, 0,504 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,217 g, 0,605 mmol), fosfato de tripotasio (2 M en agua) (0,76 ml, 1,512 mmol) y tetrahidrofurano (3 ml) se desgasificó con vacío y nitrógeno (3x). Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,016 g, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó (2x). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a presión reducida seguido de purificación mediante cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 12 g; 0 %-100 % de acetato de etilo en hexano) proporcionó 5-(8-carbamoil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,208 g, 0,409 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 1,22 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 504,4.
- 10
- 15
- 20 Intermedio 203B: 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



- 25 Una mezcla de 5-(8-carbamoil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,208 g, 0,413 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con fosfato potásico acuoso 1,5 M (dibásico) (2x). La capa orgánica se recogió y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (0,163 g, 0,404 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,777 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 404,3.
- 30

35 **Ejemplo 203:**

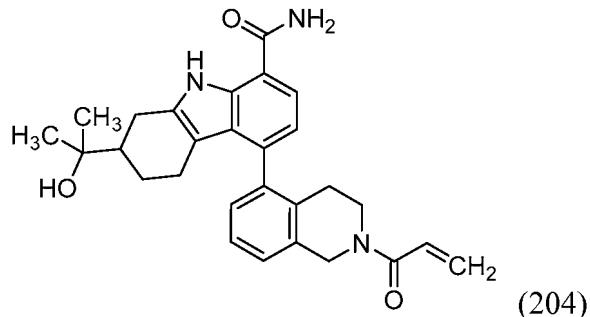
- A una mezcla de 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (0,163 g, 0,404 mmol) y base de Hunig (0,282 ml, 1,62 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de acriloilo (0,033 ml, 0,404 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a presión reducida seguido de purificación mediante cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 12 g; gradiente: 0 %-5 % de metanol en diclorometano) proporcionó 5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (0,055 g, 0,118 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,958 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 458,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-
- 40
- 45

d₆) δ 10,75 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,59 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 5,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 16,6, 10,5 Hz, 0,4H), 6,79 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 0,6H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 16,6, 2,1 Hz, 1H), 5,75-5,64 (m, 1H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,81-4,67 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 2,88 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,47-2,23 (m, 3H), 1,93-1,69 (m, 3H), 1,61-1,50 (m, 1H) y 1,07 (s, 6H).

5

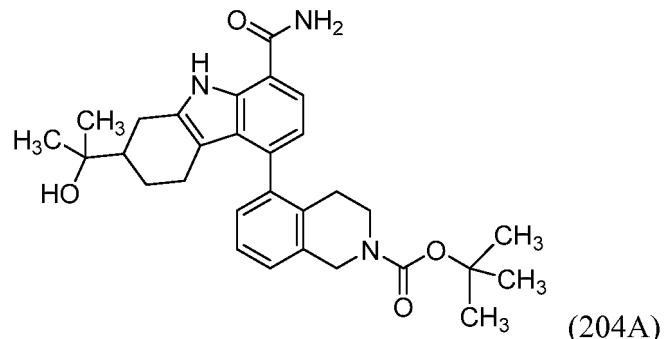
Ejemplo 204

5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



10

Intermedio 204A: 5-(8-carbamoil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

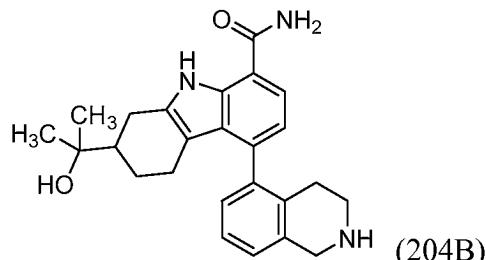


15

Una mezcla de 5-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (enantiómero homoquiral 2, véase la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, ejemplo 73-1) 0,185 g, 0,527 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,227 g, 0,632 mmol), fosfato de tripotasio (2 M en agua) (0,79 ml, 1,58 mmol) y tetrahidrofurano (3 ml) se desgasificó con vacío y nitrógeno (3x). Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,017 g, 0,026 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó (2x). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a presión reducida seguido de purificación mediante cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 12 g; 0 %-100 % de acetato de etilo en hexano) proporcionó *terc*-butil-5-(8-carbamoil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (0,250 g, 0,491 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 1,22 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 504,4.

30

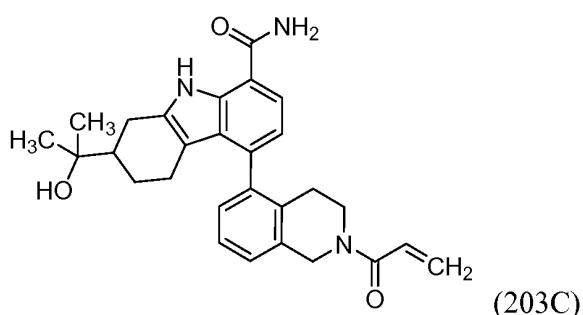
Intermedio 204B: 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



35

Una mezcla de 5-(8-carbamoil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,250 g, 0,496 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó acetato de etilo y se lavó con fosfato potásico acuoso 1,5 M (dibásico) (2x). La capa orgánica se recogió y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico. La concentración a presión reducida proporcionó 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (0,180 g, 0,446 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,777 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 404,3.

Ejemplo 204:



A una mezcla de 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (0,180 g, 0,446 mmol) y base de Hunig (0,312 ml, 1,784 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de acriloilo (0,036 ml, 0,446 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La HPLC y la LCMS indicaron que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhídrico. La concentración a presión reducida seguido de purificación mediante cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 12 g; gradiente: 0 %-5 % de metanol en diclorometano) proporcionó 5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (0,078 g, 0,167 mmol, 37,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto tuvo un tiempo de ret. de UPLC = 0,962 min. - Columna: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. de gradiente); Disolvente A = MeCN al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. LC/MS M+1 = 458,4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,59 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 5,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 16,6, 10,5 Hz, 0,4H), 6,79 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 0,6H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 16,6, 2,1 Hz, 1H), 5,75-5,64 (m, 1H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,81-4,67 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 2,88 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,47-2,23 (m, 3H), 1,93-1,69 (m, 3H), 1,61-1,50 (m, 1H) y 1,07 (s, 6H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, que siguen, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo de enzima Btk recombinante humana

A las placas de 384 pocillos con fondo en V se añadieron compuestos de ensayo, Btk recombinante humana (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido fluoresceinado (1,5 μM), ATP (20 mM), y tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, tensioactivo Brij 35 al 0,015 % y DTT 4 mM en DMSO al 1,6 %), con un volumen final de 30 μl. Después de incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos, la reacción se detuvo añadiendo 45 μl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el calibre LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon en comparación con las reacciones sin control enzimático para el 100% de inhibición y sin controles inhibidores para el 0% de inhibición. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida que inhibe el 50 % de actividad cinasa (IC₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en DMSO y se evaluaron a once concentraciones.

Ensayo Ramos FLIPR

Las células B Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) a una densidad de 2 x 10⁶ células/ml en RPMI menos rojo fenol (Invitrogen 11835-030) y HEPES 50 mM (Invitrogen 15630-130) que contiene BSA al 0,1 % (Sigma A8577) se agregaron a medio volumen de tampón de carga de calcio (kit a granel BD para ensayos sensibles a probenecid, n.º 640177) y se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. Las células cargadas con colorante

se sedimentaron (Beckmann GS-CKR, 1200 rpm, temperatura ambiente, 5 min) y resuspendido a temperatura ambiente en RPMI menos rojo fenol con HEPES 50 mM y FBS al 10 % a una densidad de 1×10^6 células/ml. Las alícuotas de 150 μ l (150.000 células/pocillo) se sembraron en placas de ensayo recubiertas con poli-D-lisina de 96 pocillos (BD 35 4640) y se centrifugaron brevemente (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 min, sin freno). A continuación, 5 se añadieron a los pocillos diluciones de compuesto de 50 μ l en DMSO/RPMI al 0,4 % menos rojo fenol + HEPES 50 mM + FBS al 10 % y la placa se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. La placa de ensayo 10 se centrifugó brevemente como anteriormente antes de medir los niveles de calcio. Usando el FLIPR1 (dispositivos moleculares), se estimularon las células añadiendo anti-IgM de humano en cabra (Invitrogen AHI0601) a 2,5 μ g/ml. Los cambios en las concentraciones de calcio intracelular se midieron durante 180 segundos y se determinó el 15 porcentaje de inhibición en relación con los niveles máximos de calcio observados solo en presencia de estimulación. El ensayo de Ramos mide la capacidad de un compuesto para moverse a través de la membrana celular hacia el interior de la célula. Un valor de CI_{50} más bajo indica una mayor capacidad para moverse hacia el interior de la célula.

La Tabla 9 muestra los valores de CI_{50} de Btk obtenidos de la evaluación de los Ejemplos 1-66, 69, 72-100 y 112-202 15 en el ensayo de enzima Btk recombinante humana y los valores de CI_{50} de Ramos obtenidos de la evaluación de los Ejemplos 1-12, 14-65, 69, 72, 74-90, 92-96, 98-100, 112-126, 128-129, 131-140, 144, 155-156, 159-170, 172, 174-177, 179-183 y 186-187 en el ensayo Ramos FLIPR.

Tabla 9

Ejemplo	Valor de CI_{50} de Btk (nM)	Valor de CI_{50} de Ramos (nM)
1	0,17	5,1
2	0,27	6,0
3	0,86	58
4	0,46	7,1
5	0,31	28
6	0,13	3,7
7	0,21	12
8	0,078	5,4
9	0,43	150
10	0,21	4,6
11	0,43	27
12	0,11	9,8
13	0,079	-
14	0,21	420
15	0,076	4,8
16	0,088	240
17	0,10	6,0
18	0,20	16
19	1,1	15
20	0,66	43
21	1,1	33
22	0,26	5,9
23	0,32	5,7
24	0,15	11
25	0,43	17
26	0,18	8,8
27	0,14	18
28	0,11	17
29	0,12	8,8
30	0,12	12
31	0,069	27
32	0,16	32
33	0,046	110

Ejemplo	Valor de CI_{50} de Btk (nM)	Valor de CI_{50} de Ramos (nM)
115	0,1	19
116	0,4	9
117	0,2	56
118	0,07	3
119	0,09	1
120	0,2	45 % a 0,3 μ M
121	0,1	0,6
122	0,6	16
123	0,2	0,7
124	0,4	7
125	0,07	0,5
126	0,3	19
127	1,0	-
128	0,3	6
129	0,3	20
130	0,1	-
131	0,3	0,6
132	0,2	4
133	1,0	30 % a 0,3 μ M
134	0,2	1
135	2,0	35
136	0,8	26
137	0,6	66
138	0,5	2
139	0,4	54
140	0,3	62
141	12,0	-
142	50,0	-
143	0,3	-
144	2,0	4
145	0,6	-
146	0,2	-
147	2,0	-

(continuación)

Ejemplo	Valor de IC_{50} de Btk (nM)	Valor de IC_{50} de Ramos (nM)	Ejemplo	Valor de IC_{50} de Btk (nM)	Valor de IC_{50} de Ramos (nM)
34	0,051	200	148	256,0	-
35	0,24	28	149	130,0	-
36	0,25	19	150	477,0	-
37	0,16	23	151	22,0	-
38	0,061	6,8	152	76,0	-
39	0,52	31	153	308,0	-
40	0,33	17	154	0,6	-
41	0,16	41	155	0,5	42
42	1,1	16	156	0,3	3
43	0,52	84	157	0,9	-
44	1,9	30	158	3,0	-
45	0,19	9,5	159	3,0	32
46	0,099	6,0	160	0,05	0,8
47	0,095	7,9	161	0,09	40 % a 0,3 μ M
48	0,095	25	162	0,8	17
49	0,11	19	163	0,1	4
50	0,29	27	164	0,2	24
51	0,34	91	165	2,0	58
52	0,27	5,0	166	0,2	9
53	0,21	9,8	167	8,0	72
54	1,1	18	168	0,7	95
55	0,26	15	169	0,8	25
56	0,27	10	170	0,2	9
57	0,075	11	171	6,0	-
58	0,10	7,9	172	0,1	5
59	0,13	1,9	173	0,2	-
60	0,047	3,4	174	4,0	40 % a 0,3 μ M
61	0,77	26	175	0,8	70
62	0,97	13	176	0,8	87
63	0,38	2,4	177	0,2	8
64	1,2	68	178	5,0	-
65	0,58	35	179	1,0	193
66	0,37	-	180	0,1	12
69	0,073	2,8	181	1,0	14
72	0,67	47	182	0,2	5
73	0,12	-	183	0,8	62
74	0,21	38	184	0,6	-
75	0,067	2,9	185	0,4	-
76	0,052	6,4	186	0,5	3
77	0,48	26	187	0,6	5
78	0,35	12	188	6,0	-
87	0,10	30	189	8,0	-
88	0,51	580	190	51,0	-
89	0,23	14	191	0,4	-
90	0,19	19	192	1,0	-
91	0,19	-	193	2,0	-
92	0,17	9,0	194	9,0	-

(continuación)

Ejemplo	Valor de IC_{50} de Btk (nM)	Valor de IC_{50} de Ramos (nM)	Ejemplo	Valor de IC_{50} de Btk (nM)	Valor de IC_{50} de Ramos (nM)
95	0,049	3,0	195	0,3	-
96	0,10	9,4	196	3,0	-
97	0,087	-	197	0,7	-
98	0,35	10,7	198	2,0	-
99	0,050	2,8	199	3,0	-
100	0,12	2,2	200	95,0	-
112	0,2	18	201	96,0	-
113	0,3	81	202	54,0	-
114	0,3	10			

La Tabla 10 muestra los valores de IC_{50} de Btk de la evaluación de los Ejemplos Comparativos 101 a 111 en el ensayo de enzima Btk recombinante humana y los valores de IC_{50} de Ramos de la evaluación de los Ejemplos Comparativos 101 a 105 y 110 obtenidos del ensayo Ramos FLIPR.

5

Tabla 10

Ejemplo Comparativo	Valor de IC_{50} de Btk (nM)	Valor de IC_{50} de Ramos (nM)
101	7,3	59
102	5,1	140
103	1,4	570
104	11	92
105	4,1	29
106	75	-
107	16	-
108	14	-
109	240	-
110	19	800
111	30	-

Los compuestos de Fórmula (IIa) como se ejemplifican en los ejemplos probados en la Tabla 9 se han comparado con los Ejemplos Comparativos 101 a 111, y se ha descubierto que son especialmente ventajosos. Como se muestra en las Tablas 9 y 10, en los ensayos documentados, los ejemplos 1-12, 14-65, 69, 72, 74-78, 87, 89-90, 92, 95-96 y 98-100 de la presente invención muestran la sorprendente ventaja de la combinación de una actividad de inhibición de Btk mejorada y una penetración mejorada en el interior de la célula, tal como se caracteriza por los valores de IC_{50} de Btk y los valores de IC_{50} de Ramos, respectivamente. Los ejemplos 1-12, 14-65, 69, 72, 74-78, 87, 89-90, 92, 95-96 y 98-100 tienen una combinación de valores de IC_{50} de Btk de menos de 2 nM en el ensayo de Btk documentado y valores de IC_{50} de Ramos de menos 450 nM en el ensayo Ramos FLIPR. Por el contrario, se ha descubierto que los ejemplos comparativos 101 a 102 y 104 a 111 tienen valores de IC_{50} de Btk superiores a 4,0 nM. Se ha descubierto que el Ejemplo Comparativo 103 tiene una combinación de un valor de IC_{50} de Btk de 1,4 y un valor de IC_{50} de Ramos de 570 nM.

20 Ensayo de inactivación de Btk de sangre completa humana

Se incubó sangre completa humana (0,2 ml) que contenía ACD-A como anticoagulante con un compuesto de ensayo a diversas concentraciones durante 60 minutos. Los lisados se prepararon añadiendo tampón de lisis (0,2 ml, Cell Signaling, N.º de Cat. 9803) que contenía 40 nM del compuesto del Ejemplo 88. Despues de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, los lisados se transfirieron a una placa recubierta con estreptavidina de 96 pocillos (Pierce, n.º de Cat. 15120), se incubaron durante 1 hora más y se lavaron 3 veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,05 %. Se añadió anticuerpo anti-Btk de ratón (BD Biosciences, N.º de Cat. 611116), seguido de incubación durante 1 h más. El plato se lavó de nuevo, luego se añadió una anti-IgG de cabra ligada a peroxidasa de rábano picante (HRP) (Invitrogen, N.º de Cat. G21040). La placa se incubó durante 1 hora más y se lavó como se describió anteriormente. 25 Se añadió 3,3',5,5'-tetrametilbencidina a la placa, y la reacción se detuvo después de 15 min mediante la adición de H_2SO_4 . Se midió la absorbancia y el porcentaje de inactivación, medido por la cantidad de Btk disponible para ser complejado con el compuesto del Ejemplo 88 y capturado en la placa recubierta con estreptavidina, se calculó frente a los pocillos de control sin compuesto de ensayo.

Los resultados obtenidos de la evaluación del Ejemplo 5 en el ensayo de inactivación de sangre completa humana se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Concentración del Ejemplo 5 (nM)	% de inactivación de Btk a los 60 min
0	0
0,7	0
3,1	25
12,5	33
50	70
200	98

5

Ensayo de diálisis de disociación de Btk recombinante humana

Un compuesto de ensayo se incubó con Btk recombinante humana (100 nM) durante 1,5 h a una concentración de 25 veces la IC_{50} de la inhibición de Btk o 200 nM (lo que sea mayor). La incubación se realizó en tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitol 2 mM, 50 µg/ml de albúmina de suero bovino y Brij 35 al 0,015 %). La mezcla de reacción se dializó luego dos veces durante 6 h cada vez contra 1 l de tampón de ensayo. La mezcla de reacción dializada (0,5 µl) se diluyó luego en una solución (100 µl) de ATP (2 mM) y péptido sustrato (Src-tide 5 µM, AnaSpec) de modo que la concentración final de Btk fue 1 nM (junto con cualquier inhibidor todavía unido). El ensayo se realizó en placas de polipropileno de matriz de 384 pocillos. La curva de progreso de la reacción se controló en el Caliper LABCHIP® por separación electroforética del sustrato y el producto fosforilado (presión -1,2 psi, voltaje aguas abajo -500 V, voltaje aguas arriba -2300 V). La velocidad de reacción se midió sobre la fase lineal y el porcentaje de recuperación de la actividad de Btk se evaluó a las 2 h comparando la fracción de producto peptídico fosforilado con respecto a una reacción de control de Btk tratada con DMSO que no contiene ningún inhibidor de ejemplo. También se usó una reacción de control sin Btk para medir la señal de fondo. Un inhibidor reversible mostraría una recuperación casi completa de la actividad de Btk, mientras que un inhibidor irreversible, mostraría poca o ninguna recuperación de la actividad de Btk.

Tabla 12

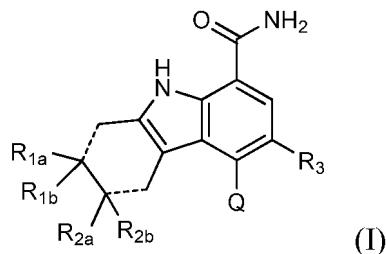
Ejemplo	Valor de IC_{50} de Btk (nM)	% de recuperación de la inhibición de Btk
18	0,2	4,5
37	0,16	3,5
101*	7,3	101
102*	5,1	75
103*	1,4	77
104*	11	97
105*	4,1	99
106*	75	102
107*	16	95
108*	14	117
109*	240	100
110*	19	102

*Comparativo

25 Los resultados obtenidos de la evaluación de los Ejemplos comparativos 101-110 y para los Ejemplos 18 y 37 en el ensayo de diálisis de disociación de Btk recombinante humana se muestran en la Tabla 12. Estos resultados muestran que los Ejemplos 18 y 37 se unen a la enzima con menos del 5 % de recuperación de la inhibición de Btk, indicando que estos compuestos forman enlaces covalentes con Btk recombinante humana y que la unión a Btk recombinante humana fue irreversible. Por el contrario, se descubrió que los ejemplos comparativos 101 a 110 tienen una recuperación significativa ($\geq 75\%$) de la actividad de inhibición de Btk, lo que indica que la unión a la Btk recombinante humana era reversible.

REIVINDICACIONES

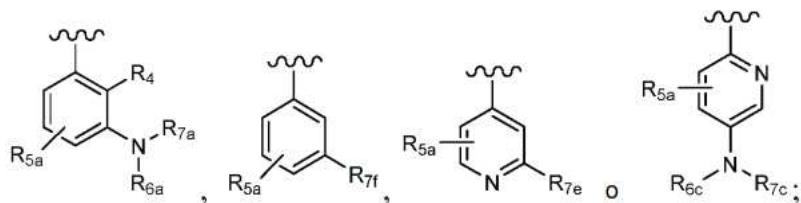
1. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales, en donde:

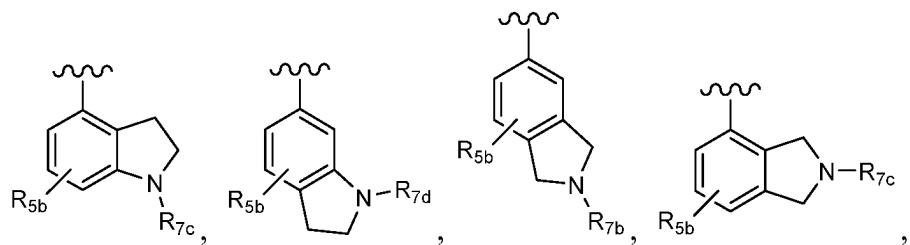
10 las dos líneas de puntos representan los dos enlaces sencillos o los dos enlaces dobles; y R_{1b} y R_{2b} están presentes solamente si dichas dos líneas de puntos son dos enlaces sencillos;
 Q es:

(i)

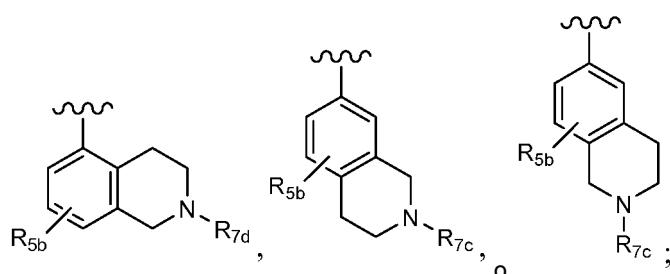


15

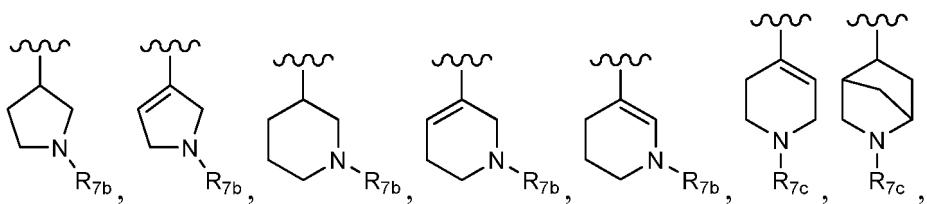
(ii)



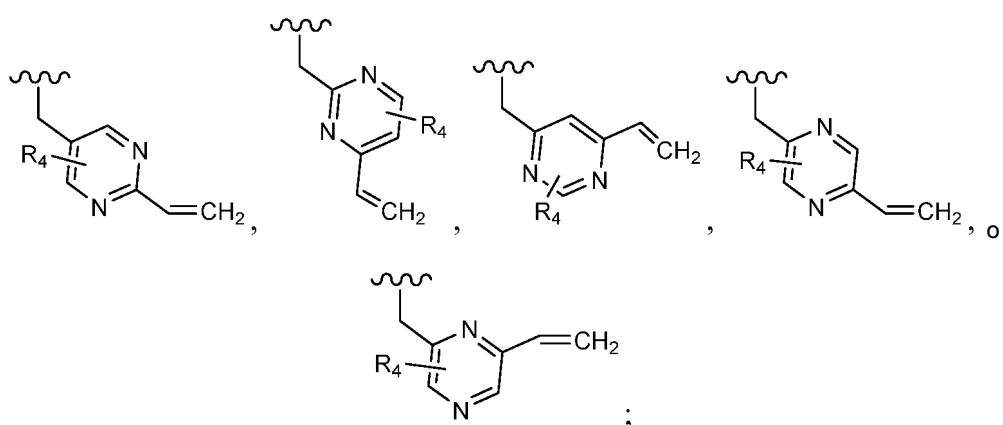
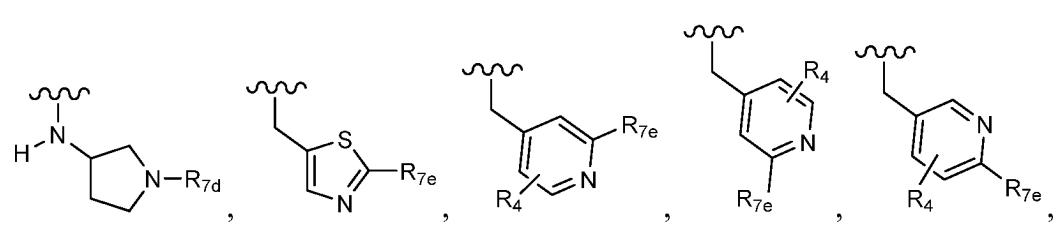
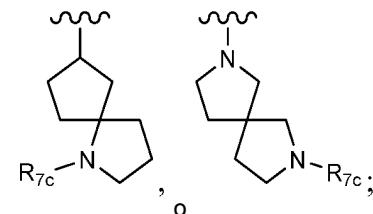
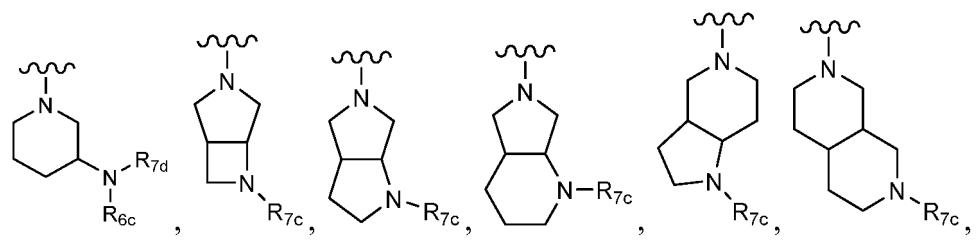
20

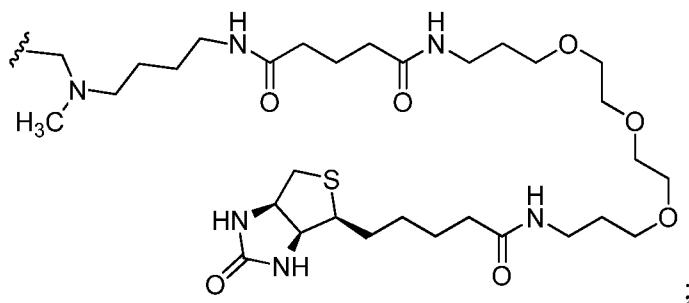


(iii)



25





R_{1b}, cuando está presente, es H o -CH₃, con la condición de que si R_{1a} es H entonces R_{1b} también es H;
 R_{2a} es H, F o Cl, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;

5 R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a};

R₃ es H, F o Cl;

R₄ es H, F, Cl o -CH₃;

R_{5a} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;

R_{5b} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;

10 R_{6a} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

R_{6c} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁), -C(O)C≡CR₁₂ o -S(O)₂CH=CH₂;

R_{7b} es -C(O)CH=CH₂;

R_{7c} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₂;

15 R_{7d} es -CN, -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₃;

R_{7e} es -CH=CH₂ o -C≡CR₁₃;

R_{7f} es pirrolidinilo sustituido con R_{7c}, -CH=CHC(O)(morfolinilo) o -CH=CHC(O)(pirrolidinilo);

R_{8a} es H o -CH₃;

R_{8b} es H o -CH₃;

20 R₉ es alquilo C₁₋₄;

R_{10a} y R_{10b} son independientemente H o -CH₃;

R₁₁ es H o -CH₃;

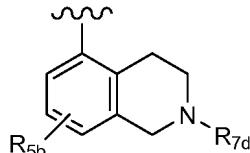
R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo; y

R₁₃ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo;

25

con las condiciones de que:

(a) si Q es



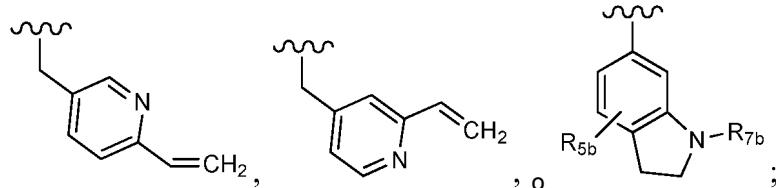
30

y R_{7d} es -CN o -C(O)CH=CH₂, entonces R₃ es H; y

(b) si las líneas de puntos representan dos enlaces sencillos, entonces:

35

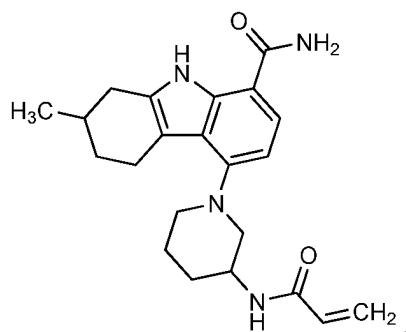
(i) Q no es



40

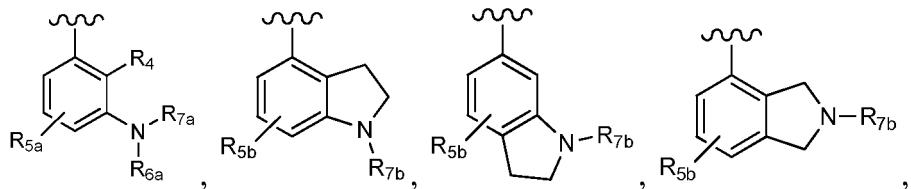
(ii) R₁₁, si está presente, es H; y

(iii) el compuesto de fórmula (I) no es:

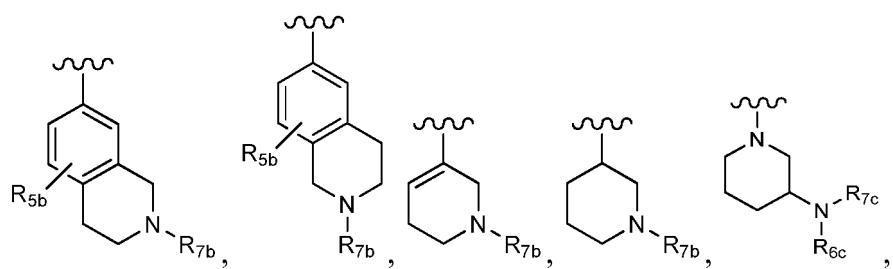


2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

5 Q es



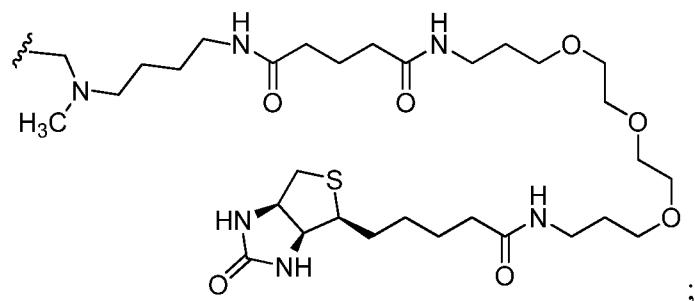
10



15

R_{1a} es:

- (i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉ o -C(O)NR_{10a}R_{10b}; o
 (ii)



20

R_{1b}, cuando está presente, es H o -CH₃, con la condición de que si R_{1a} es H entonces R_{1b} también es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;

R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a};

R₃ es H, F o Cl;

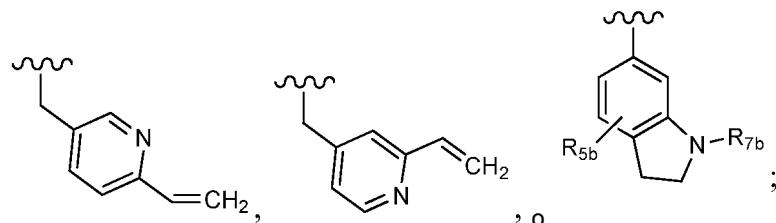
25 R₄ es H, F, Cl o -CH₃;

R_{5a} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;
 R_{5b} es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;
 R_{6a} es H, -CH₃ o ciclopropilo;
 R_{6c} es H, -CH₃ o ciclopropilo;
 5 R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁), -C(O)C≡CR₁₂ o -S(O)₂CH=CH₂;
 R_{7b} es -C(O)CH=CH₂;
 R_{7c} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₂;
 R_{7d} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₃;
 10 R_{8a} es H o -CH₃;
 R_{8b} es H o -CH₃;
 R₉ es alquilo C₁₋₄;
 R_{10a} y R_{10b} son independientemente H o -CH₃;
 R₁₁ es H o -CH₃;
 15 R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo; y
 R₁₃ es H, alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo;

con la condición de que si las líneas de puntos representan dos enlaces sencillos, entonces:

(i) Q no es

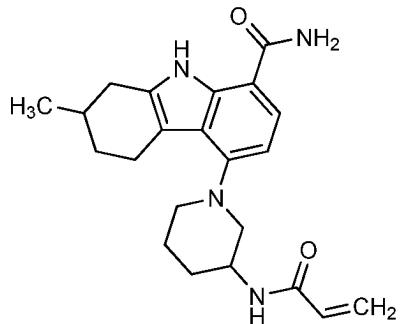
20



(ii) R₁₁, si está presente, es H; y

(iii) el compuesto de fórmula (I) no es:

25



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉ o -C(O)NR_{10a}R_{10b}.

30

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

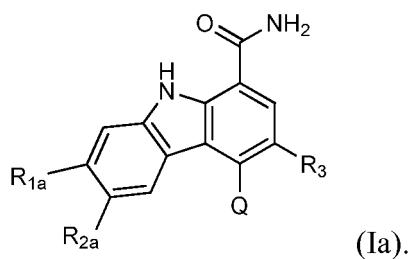
R_{6a} es H o -CH₃;

R_{6c} es H o -CH₃;

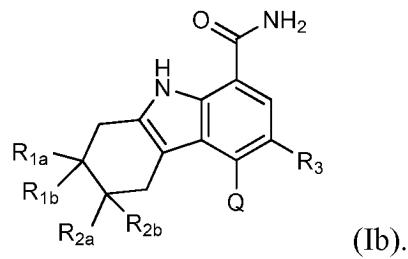
35 R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁) o -S(O)₂CH=CH₂; y

R₁₃ es H.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, que tiene la estructura de fórmula (Ia):

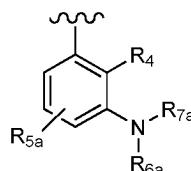


6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, que tiene la estructura de fórmula (Ib):



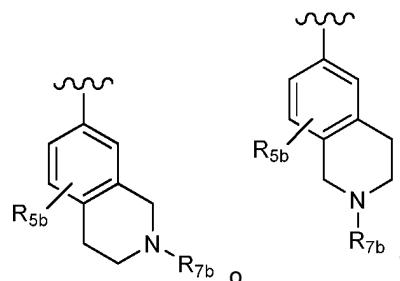
5

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:
Q es



10

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:
Q es



15

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde R1a es H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(morpholinilo), -C(O)(piperazinilo) o -C(O)(metilpiperazinilo).

20

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde R₃ es F o Cl.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde R₃ es F.

25 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: (RS)-5-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (1); (RS)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (2); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (3); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (4); (RS)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (5); (RS)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-vinilsulfonamido)fenil)-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (6); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (7); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (8); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros (9); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (10); (RS)-(E)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-3-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-

30

35

il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (11); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (12); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (13); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (14); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-ciano-9*H*-carbazol-1-carboxamida (15); (*RS*)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(1,2-dihidroxietil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (16); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (17); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-*N*²,*N*²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (18); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (19); (*RS*)-2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (20); (*RS*)-*N*²,*N*²-dimetil-5-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida (21); (*2R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (22); (*2R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (23); (*2R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, enantiómero sencillo (24); (*2R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, enantiómero sencillo (25); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (26); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (27); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (28); (*RS*)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (29); (*RS*)-3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (30); 3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (31); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (32); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (33); 3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (34); (*RS*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (35); (*R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (36); 7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (37); 3-fluoro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (38); (*R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (39); (*S*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (40); (*R*)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (41); (*RS*)-5-(2-fluoro-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (42); (*R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (43); (*2R*)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (44); (*RS*)-5-(2-fluoro-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (45); (*RS*)-5-(2-cloro-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (46); (*2R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (47); 5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (48); 5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (49); (*RS*)-5-(3-acrilamido-4-metoxifenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (50); (*RS*)-5-(3-acrilamido-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (51); (*RS*)-5-(3-acrilamido-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (52); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (53); (*RS*)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (54); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos individuales (55 y 56); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-*N*²,*N*²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2,8-dicarboxamida, diastereómeros racémicos individuales (57 y 58); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos individuales (59 y 60); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos individuales (61 y 62); (*S*)-5-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (63); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (64); 5-((*S*)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (65); (*S*)-5-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (66); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (69); 5-((*S*)-1-propiololiprolidin-3-il)amino)-2-(*RS*)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (72); (*S*)-5-(3-(but-2-enamido)piperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (73); (*S*)-3-fluoro-4-(3-(*N*-metilbut-2-enamido)piperidin-1-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (74); (*S*)-4-(3-(but-2-enamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (75); (*S*)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (76); 5-((*S*)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros individuales (77 y 78); 3-fluoro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (87); (*RS*)-4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (89); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (90); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (91); 4-(1-acriloilindolin-4-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (95); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (96); (*RS*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (97); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida, enantiómeros individuales (98 y 99); 3-fluoro-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (100); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (112); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (113 y 114); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6*H*

pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (115); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (116 y 117); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (118); *cis*-4-(1-acrioloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (119); *cis*-4-(1-acrioloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (120 y 121); 3-fluoro-4-((2-vinilpirimidin-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (122); *cis*-4-(1-acriolihexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (123); *cis*-4-(1-acriolihexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (124 y 125); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (126); 4-((4aS,7aS)-1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida y 4-((4aR,7aR)-1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (127 y 128); 3-fluoro-4-((2-(prop-1-in-1-il)piperidin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (129); 5-((*S*)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (130, 131 y 132); 4-(2-acrioloisoindolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (133); 4-(1-acriol-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (134); 5-(1-acriolipirrolidin-3-il)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (135); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (136); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (137); 4-(1-acriol-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (138); 4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (139); 4-(7-acriol-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (140); 4-(1-acrioloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (141); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (142); 4-(6-acriol-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (143); 4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (144); 4-(7-acrioloctahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (145); 4-(1-acrioloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (146); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (147); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (148); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (149); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (150); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (151); 3-fluoro-4-((6-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (153); 4-((6-ethinilpiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (154); 3-cloro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (155); 4-((2-ethinilpiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (156); 3-fluoro-4-((2-viniltiazol-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (157); 3-fluoro-4-((6-(prop-1-in-1-il)piperidin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (158); 3-fluoro-4-((5-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (159); 4-(1-acriol-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (160); 4-(1-acriolipiperidin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (161 y 162); (*S*)-4-(3-acriliampiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (163); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (164); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (165); (*S*)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (166); (*S*)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (167); 4-(2-acriolisoindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (168); 4-(1-acriolindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (169); 4-(1-acriol indolin-6-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (170); 4-(1-acriol-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (171); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (172); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (173); 3-fluoro-N7,N7-dimetil-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (174); (*S*)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (175); (*S*)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (176); 4-(2-acriol-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (177); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (178); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morpholin-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (179); 4-(1-acriolindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (180); 4-(1-cianoindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (181); 4-(1-acrioloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (182); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (183); 5-(1-acriol-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (184); (*R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (185); 5-(2-acriol-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (186 y 187); 6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-prop-1-in-1-il)piperidin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (188); 3-fluoro-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (189); 4-(7-(but-2-inoil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (190); 4-(1-acriol-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (191); 4-(1-(but-2-inoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (192); 3-fluoro-4-(5-(N-metilacrilamido)piperidin-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (193); 4-((1S,4S)-2-acriol-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (194); 3-fluoro-4-((2-metil-6-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (195); 3-fluoro-4-((2-metil-6-vinilpirimidin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (196); 3-fluoro-4-((4-metil-6-vinilpirimidin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (197); 3-fluoro-4-((3-fluoro-2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (198); 4-(3-(1-acriolipirrolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (199); 4-(3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (200); (*E*)-3-fluoro-4-(3-(3-morfolin-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (202) o 5-(2-acriol-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (203 y 204).

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida.
- 5 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: 3-fluoro-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-9 o 13-15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 13-15, para su uso en terapia.
- 15 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-9 o 13-15 para su uso en terapia para tratar una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica.

FIG. 1

