



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 416**

51 Int. Cl.:

C07D 209/82 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04776370 .1**

96 Fecha de presentación : **07.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1646610**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Derivados de tetrahydrocarbazol y su uso farmacéutico.**

30 Prioridad: **12.06.2003 US 477972 P**
26.08.2003 US 497787 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2009

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Boggs, Sharon, Davis y**
Gudmundsson, Kristjan

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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 tetrahidrocarbazol y su uso farmacéutico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles en el tratamiento de papilomavirus humano, y también a los procedimientos para la preparación y uso de tales compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los papilomavirus humanos (HPVs) son pequeños virus de ADN sin envuelta involucrados en muchas dolencias y enfermedades. Por ejemplo, los HPVs provocan una amplia variedad de tumores benignos y pre-malignos.

15 El HPV se transmite por contacto directo. Los HPVs se pueden dividir en dos categorías: cutáneos y de mucosa. Los HPVs cutáneos causan verrugas en pies y manos, tales como verrugas normales, plantares, filiformes, o planas. Los tipos de HPV de mucosa infectan la región anogenital o la cavidad oral. Hasta la fecha se han caracterizado aproximadamente 100 tipos diferentes de HPV. Aproximadamente 40 tipos de HPV infectan específicamente la mucosa genital y oral.

20 Los HPVs de mucosa habitualmente se transmiten por vía sexual y, con una incidencia de aproximadamente el doble que la infección por herpesvirus simple, los HPVs se consideran una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más habituales en todo el mundo. La infección con el papilomavirus humano (HPV) puede no provocar ningún síntoma y no siempre produce verrugas genitales visibles. Cuando los síntomas se desarrollan, normalmente se producen de 2 a 3 meses después de la infección con el virus. No obstante, se sabe que los síntomas se desarrollan de 3 semanas a muchos años después de que se produzca la infección. Como tal, el HPV se puede transmitir sin saberlo.

Más de 25 tipos de HPV que han sido implicados en enfermedades anogenitales están extensamente catalogados como de bajo riesgo o de alto riesgo. Los HPVs de alto riesgo, tales como el HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68, normalmente no producen verrugas genitales visibles. Por el contrario los tipos víricos de alto riesgo se pueden identificar mediante pruebas de ADN. Los HPVs de alto riesgo tales como el HPV-16 y el HPV-18 se pueden encontrar en pruebas de selección de Pap y se pueden relacionar a cambios de las células cervicales precancerosas, displasia cervical, y cáncer cervical. De hecho, los tipos HPV de alto riesgo, tales como el 16, 18, 31, 33, y 35, están muy asociados a cambios precancerosos y cancerosos del cérvix. La mayoría de cánceres cervicales (el 90% aproximadamente) contiene uno de estos tipos de alto riesgo. La infección por HPV de alto riesgo crea un riesgo de por vida de cáncer invasivo en el rango del 5-10% para la infección sin tratar.

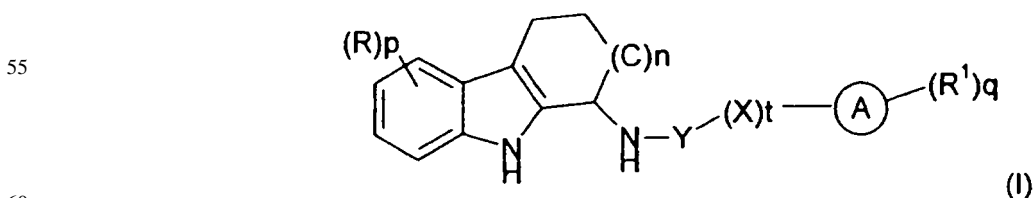
Además del cáncer cervical, los HPVs de alto riesgo están asociados a una serie de cánceres anales y perianales.

40 Los tratamientos actuales para verrugas genitales y displasia cervical incluyen la extirpación física tal como radioterapia, electrocirugía, y escisión quirúrgica. Actualmente, no hay tratamientos anti-víricos eficaces para la infección por HPV.

45 El documento EP 0496314B describe una clase de compuestos de tetrahidroindol que se dice que son útiles para aliviar diversas disfunciones de la memoria caracterizadas por un déficit colinérgico tales como la enfermedad de Alzheimer. También se dice que los compuestos inhiben la monoaminoxidasa y/o actúan los receptores α -adrenérgicos centrales y que son útiles como antidepresivos.

Resumen de la invención

50 La presente invención incluye compuestos con la fórmula (I):



en la que

n es 0, 1, ó 2;

65 t es 0 ó 1;

ES 2 327 416 T3

X es -NH-, -O-, -R¹⁰-, -OR¹⁰-, -R¹⁰O-, -R¹⁰OR¹⁰-, -NR¹⁰-, -R¹⁰N-, -R¹⁰NR¹⁰-, -R¹⁰S(O)_m-, o -R¹⁰S(O)_mR¹⁰-;

Y es -C(O)- o -S(O)_m-;

5 cada R es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, -R¹⁰cicloalquilo, Ay, -NHR¹⁰Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR², -OAY, -OHet, -R¹⁰OR², -NR²R³, -NR²Ay, -R¹⁰NR²R³, -R¹⁰NR²Ay, -R¹⁰C(O)R², -C(O)R², -CO₂R², -R¹⁰CO₂R², -C(O)NR²R³, -C(O)Ay, -C(O)NR²Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR²R³, -C(S)NR²R³, -R¹⁰C(S)NR²R³, -R¹⁰NHC(NH)NR²R³, -C(NH)NR²R³, -R¹⁰C(NH)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -S(O)₂NR²Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR², -R¹⁰SO₂NR²R³, -R¹⁰SO₂R², -S(O)_mR², -S(O)_mAy, ciano, nitro, o azido;

15 cada R¹ es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, -R¹⁰cicloalquilo, Ay, -NHR¹⁰Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR², -OAY, -OHet, -R¹⁰OR², -NR²R³, -NR²Ay, -R¹⁰NR²R³, -R¹⁰NR²Ay, -R¹⁰C(O)R², -C(O)R², -CO₂R², -R¹⁰CO₂R², -C(O)NR²R³, -C(O)Ay, -C(O)NR²Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR²R³, -C(S)NR²R³, -R¹⁰C(S)NR²R³, -R¹⁰NHC(NH)NR²R³, -C(NH)NR²R³, -R¹⁰C(NH)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -S(O)₂NR²Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR², -R¹⁰SO₂NR²R³, -R¹⁰SO₂R², -S(O)_mR², -S(O)_mAy, ciano, nitro, o azido;

cada m es independientemente 0, 1, ó 2;

20 cada R¹⁰ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre alqueno, cicloalqueno, alqueno, cicloalqueno, y alqueno;

p y q cada uno se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, ó 5;

25 cada uno de R² y R³ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OH, -R¹⁰(OR¹⁰)_w, y -R¹⁰NR⁴R⁵;

w es 1-10;

30 cada uno de R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, y alqueno;

Ay representa un grupo arilo;

35 Het representa un grupo heterocíclico que es un sistema anular mono o policíclico de 3 a 12 miembros y está completamente saturado o contiene uno o más grados de insaturación y también contiene uno o más heteroátomos, seleccionados entre N, O, y/o S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos o un grupo heteroarilo que es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, o un sistema anular aromático bicíclico fusionado que comprende dos de esos anillos aromáticos, que contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre, y/u oxígeno, en los que los N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos son sustituciones de heteroátomos permisibles;

40 el anillo A es arilo o heteroarilo como se ha definido anteriormente para Het;

con la condición de que cuando el anillo A es arilo, t es O, e Y es SO₂, entonces p no es 0; y sus sales y solvatos.

45 Preferentemente, en la descripción de la presente invención con más detalle, alquilo es alquilo C₁-C₆, alcoxi es alcoxi C₁-C₆, haloalquilo es haloalquilo C₁-C₆, alqueno es (C₁-C₆) alqueno, y alqueno es alqueno C₁-C₆.

50 En una forma de realización t es 0 e Y es -C(O)-. En otra forma de realización t es 0 e Y es -S(O)_m-.

En una forma de realización t es 1, Y es -C(O)-, y X es -NH-, -O-, -R¹⁰-, o -OR¹⁰-. En otra forma de realización t es 1, Y es -S(O)_m-, y X es -NH-, -O-, -R¹⁰-, o -OR¹⁰-.

55 En una forma de realización preferentemente n es 1.

60 Preferentemente p es 1 o superior y cuando p es 1 o superior, R se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR², -NR²R³, -C(O)R², -CO₂R², ciano, nitro, o azido. Más preferentemente R es halógeno, alquilo, haloalquilo. Más preferentemente R está sustituido en *para* al átomo de N representado. Más preferentemente R es halógeno. Más preferentemente R es Br o Cl.

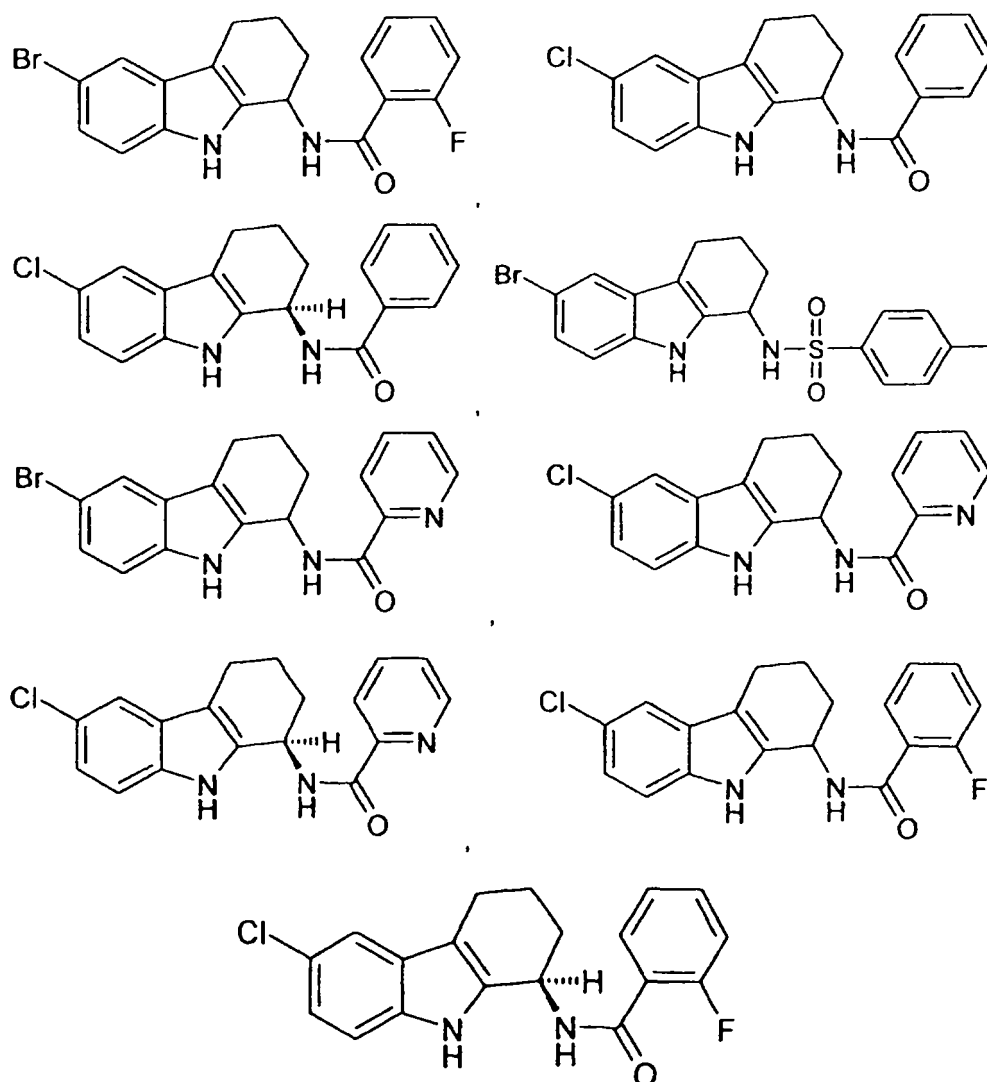
65 Preferentemente q es 1 o superior y cuando q es 1 o superior, R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR², -NR²R³, -C(O)R², -CO₂R², Ay, Het, ciano, nitro, o azido. Más preferentemente R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR², -NR²R³, -C(O)R², -CO₂R², o ciano. Preferentemente R² y R³ son cada uno alquilo C₁-C₆. Más preferentemente R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, o -OR². Más preferentemente dicho halógeno es flúor o cloro, dicho alquilo es metilo, y dicho -OR² es alcoxi.

En una forma de realización preferentemente el anillo A es arilo. Preferentemente el anillo A es fenilo. Más preferentemente q es 1 o superior y R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR², -NR²R³, -C(O)R², -CO₂R², Ay, Het, ciano, nitro, o azido. Más preferentemente R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR², -NR²R³, -C(O)R², -CO₂R², o ciano.

En otra forma de realización el anillo A es heteroarilo. Preferentemente el heteroarilo es piridilo. Preferentemente q es 0 ó 1. Preferentemente cuando q es 1, entonces R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR², -NR²R³, -C(O)R², -CO₂R², Ay, Het, ciano, nitro, o azido. Más preferentemente cuando q es 1, entonces R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR², -NR²R³, -C(O)R², -CO₂R², o ciano.

En otra forma de realización, p es 1, R es halógeno, n es 1, Y es -C(O)-, t es 0, el anillo A es heteroarilo, y q es 0. Preferentemente R es cloro o bromo y el anillo A es piridilo.

Una forma de realización incluye un compuesto seleccionado entre:



Un aspecto de la presente invención incluye uno o más de:

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il)-N'-(4-metoxifenil)urea;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il)-N'-(4-metoxi-2-metilfenil)urea;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il)-N'-(3-cloro-4-metoxi fenil)urea;

ES 2 327 416 T3

- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
- 5 N-[(1R)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
- N-[(1S)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
- 10 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fenilacetamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilpropanamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilprop-2-enamida;
- 15 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-diclorobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida;
- 20 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida;
- 25 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida;
- 30 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida;
- 35 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metoxibenzamida;
- 40 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-nitrobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-clorobenzamida;
- 45 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metilbenzamida;
- N-(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
- N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
- 50 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
- N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
- 55 N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida;
- 60 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)nicotinamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida;
- 65 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)isonicotinamida;
- N-Fenil-N'-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)urea;

ES 2 327 416 T3

N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea;

5 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida;

N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;

10 N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;

N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;

15 N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

20 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

25 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida;

30 N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida; y

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

Preferentemente, otro aspecto incluye uno o más de:

35 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;

40 N-[(1R)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilprop-2-enamida;

6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo;

45 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida;

50 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida;

55 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida;

60 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;

65 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metilbenzamida;

N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;

ES 2 327 416 T3

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;

N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;

5 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida;

10 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)nicotinamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)isonicotinamida;

15 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida;

N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;

20 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;

N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;

25 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

30 N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida;

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida; y

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

35 Más preferentemente, un aspecto incluye uno o más de:

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;

40 N-[(1R)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;

6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo;

45 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida;

50 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida;

55 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida;

60 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;

N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;

65 N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida;

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida;

5 N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;

10 N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida; y

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida.

15

Un aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso como sustancia terapéutica activa.

25

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y dolencias provocadas por virus oncogénicos, incluyendo adenovirus, retrovirus, la familia papovavirus, incluyendo virus de polioma y virus de papiloma.

30

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la profilaxis de dolencias o trastornos debidos a infección por HPV. Particularmente, la dolencia o enfermedad son verrugas, verrugas genitales, displasia cervical, papilomatosis respiratoria recurrente, o cánceres asociados a infección por papilomavirus. Más particularmente, el cáncer es cáncer anogenital, cánceres de cabeza y cuello, y cánceres de piel. Más particularmente, los cánceres anogenitales son cáncer cervical, anal y perianal, vulvar, vaginal, y de pene; los cánceres de cabeza y cuello son cánceres de esófago y de la región faríngea oral; y los cánceres de piel son carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.

35

Otro aspecto de la presente invención también incluye el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de virus oncogénicos, incluyendo adenovirus, retrovirus, y la familia papovavirus, incluyendo virus de polioma y virus de papiloma.

40

Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de dolencias o trastornos debidos a infección por HPV. Particularmente, la presente invención incluye la utilidad con respecto a verrugas, verrugas genitales, displasia cervical, papilomatosis respiratoria recurrente, o cánceres asociados a infección por papilomavirus.

45

Como se indica en el presente documento, p y q cada uno está definido independientemente como 0, 1, 2, 3, 4, ó 5. De forma notable, como apreciarán aquellos expertos en la materia, el valor(es) de p y/o q no debe superar las posiciones sustituibles de los anillos representados.

Descripción detallada de la forma de realización preferida

50

Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Se pretende que las siguientes definiciones clarifiquen, pero no limiten, los términos definidos.

55

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente entre 1 y 12 átomos de carbono. Ejemplos de “alquilo” como se usa en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, *tert*-butilo, isopentilo y n-pentilo.

60

Como se usa a lo largo de esta memoria descriptiva, el número preferido de átomos, tal como átomos de carbono, está representado mediante, por ejemplo, la frase “alquilo C_x-C_y”, que se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Una terminología similar se aplicará también a otros términos y rangos preferidos.

65

Como se usa en el presente documento, el término “alqueno” se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, vinilo, alilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “alquino” se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinilo y similares.

ES 2 327 416 T3

Como se usa en el presente documento, el término “alquileno” se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono. Ejemplos de “alquileno” como se usa en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

5 Como se usa en el presente documento, el término “alquenileno” se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, vinileno, alileno o 2-propinileno.

10 Como se usa en el presente documento, el término “alquinileno” se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que contienen uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinileno y similares.

15 Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático, que incluye opcionalmente un grupo enlazante alquileno a través del cual puede estar unido el cicloalquilo. Grupos “cicloalquilo” ejemplares incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” incluye un anillo saturado hidrocarbonado policíclico y un sistema anular aromático fusionados, a saber, hidrocarburos policíclicos con menos del número máximo de dobles enlaces no acumulativos, por ejemplo, cuando un anillo hidrocarbonado saturado (tal como un anillo ciclopentilo) está fusionado a un anillo aromático (en el presente documento “arilo”, tal como un anillo benceno) para formar, por ejemplo, grupos tales como indano.

20 Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquenilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que incluye opcionalmente un grupo enlazante alquileno a través del cual puede estar unido el cicloalquenilo. Grupos “cicloalquenilo” ejemplares incluyen, pero no están limitados a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquileno” se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático divalente. Grupos “cicloalquileno” ejemplares incluyen, pero no están limitados a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y cicloheptileno.

35 Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquenileno” se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático divalente que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Grupos “cicloalquenileno” ejemplares incluyen, pero no están limitados a, ciclopropenileno, ciclobutenileno, ciclopentenileno, ciclohexenileno y cicloheptenileno.

40 Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo” o “heterociclilo” se refiere a un sistema anular mono- o policíclico que contiene uno o más grados de insaturación y también contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O, y/o S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Preferentemente el anillo tiene de 3 a 12 miembros y está completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Tales anillos pueden estar opcionalmente fusionados a uno o más de otros anillo(s) “heterocíclicos” o anillo(s) cicloalquilo. Ejemplos de grupos “heterocíclicos” incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidrotiopirano, y tetrahidrotiofeno.

45 Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un anillo benceno o un sistema anular benceno fusionado, por ejemplo, sistemas anulares antraceno, fenantreno, o naftaleno. Ejemplos de grupos “arilo” incluyen, pero no están limitados a, fenilo, 2-naftilo y 1-naftilo.

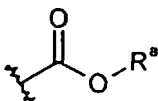
50 Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, o un sistema anular aromático bicíclico fusionado que comprende dos de esos anillos aromáticos. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre, y/u oxígeno, cuando los N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos son sustituciones de heteroátomos permitidas. Ejemplos de grupos “heteroarilo” usados en el presente documento incluyen, pero no deben estar limitados a, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridacina, piracina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopirimidinilo.

55 Como se usa en el presente documento, el término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

60 Como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Ejemplos de grupos “haloalquilo” de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y *t*-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo. El término “haloalquilo” se debe interpretar que incluye sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo y similares.

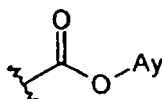
65 Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi” se refiere al grupo -OR^a, en la que R^a es alquilo como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término “alcoxycarbonilo” se refiere a grupos tales como:



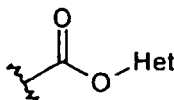
en la que R^a representa un grupo alquilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “ariloxycarbonilo” se refiere a grupos tales como:



en la que Ar representa un grupo arilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “heteroariloxycarbonilo” se refiere a grupos tales como:



en la que Het representa un grupo heteroarilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “nitro” se refiere al grupo $-\text{NO}_2$.

Como se usa en el presente documento, el término “ciano” se refiere al grupo $-\text{CN}$.

Como se usa en el presente documento, el término “azido” se refiere al grupo $-\text{N}_3$.

Como se usa en el presente documento, el término “acilo” se refiere al grupo $\text{R}^b\text{C(O)-}$, en la que R^b es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, como se ha definido cada uno en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “oxo” se refiere al grupo $=\text{O}$.

Los compuestos con las fórmulas (I) pueden cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y esas formas polimórficas (“polimorfos”) están dentro del alcance de la fórmula (I). Generalmente el polimorfismo se puede producir como respuesta a cambios en la temperatura, presión, o ambas. El polimorfismo también puede ser el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas características físicas conocidas en la materia, tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad, y punto de fusión.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales, o pueden ser capaces de existir de otra forma como múltiples estereoisómeros. El alcance de la invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantiomérica/diastereoméricamente enriquecidas. Dentro del alcance de la invención también están incluidos los isómeros individuales de los compuestos representados con la fórmula (I), así como cualquiera de sus mezclas completa o parcialmente equilibradas. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados mediante las fórmulas anteriores como mezclas con sus isómeros en los que están invertidos uno o más centros quirales.

Normalmente, pero no siempre, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas dentro del término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición ácida. Las sales representativas incluyen sales acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato cálcico, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodato, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato

de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, de potasio, salicilato, de sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teocato, tosilato, trietioyoduro, trimetilamonio, y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y se debe considerar que éstas forman un aspecto adicional de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto con la fórmula I, o una de sus sales o derivados fisiológicamente funcionales) y un disolvente. Esos disolventes, para los propósitos de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen, pero no están limitados a, agua, metanol, etanol, y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, y ácido acético. Más preferentemente el disolvente usado es agua.

Como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo investigado, por ejemplo, por un investigador o facultativo. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no haya recibido esa cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, la curación, prevención, o recuperación de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una reducción en el grado de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto con la fórmula (I), así como sales, solvatos, y sistemas fisiológicos funcionales, animales, o humanos están siendo investigados, por ejemplo, por un investigador o facultativo. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no haya recibido esa cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, la curación, prevención, o recuperación de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una reducción en el grado de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto con la fórmula (I), así como sus sales, solvatos, y sistemas fisiológicos funcionales, se pueden administrar en forma de compuesto químico en bruto. Adicionalmente, el principio activo se puede presentar en forma de composición farmacéutica.

Por consiguiente, la invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades eficaces de compuestos con la fórmula (I) y sus sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicos, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos con la fórmula (I) y sus sales, solvatos, y derivados farmacológicamente funcionales, son como se describen en el presente documento. El vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros principios de la formulación y no deletéreo para el receptor de la composición farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye la mezcla de un compuesto con la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicos, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores. Por ejemplo, la especie, edad, peso del receptor, la dolencia exacta que requiere el tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración son todos factores a considerar. La cantidad terapéuticamente eficaz en última instancia estará a la discreción del facultativo o veterinario que atiende. Independientemente, una cantidad eficaz de un compuesto con la fórmula (I) para el tratamiento de humanos que padecen de debilidad, en general, debe estar en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día. Más habitualmente la cantidad eficaz debe estar en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad real al día normalmente estará entre 70 y 700 mg. Esta cantidad se puede administrar en una única dosis al día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de sub-dosis al día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal, solvato, o uno de sus derivados fisiológicamente funcionales, se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto con la fórmula (I) *per se*. Dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento de las otras dolencias mencionadas en el presente documento.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada del principio activo por dosis unitaria. Esa unidad puede contener, como ejemplo no limitante, de 0,5 mg a 1 g de un compuesto con la fórmula (I), dependiendo de la dolencia a tratar, la vía de administración, y la edad, peso, y condición del paciente. Las formulaciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, a una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Estas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en materia de farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Estas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en materia de farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el principio activo con el vehículo(s) o excipiente(s). A modo de ejemplo, y sin que se pretenda limitar la invención,

con respecto a ciertas dolencias y trastornos para los que los compuestos de la presente invención se cree que son útiles, ciertas vías serán preferibles a otras. Basándose en las manifestaciones físicas que a menudo van asociadas a la infección por HPV, puede ser preferible la vía de administración rectal, tópica, o vaginal. Como ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de la displasia cervical la vía preferida puede ser la vía vaginal.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones, con líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Por ejemplo, para la administración en forma de comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Generalmente, los polvos se preparan desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico apropiado tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, fécula o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes, y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, líquida, o en suspensión y encapsulándola con gelatina o algún otro material de cubierta apropiado. Se pueden añadir a la mezcla agentes glidantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, o polietilenglicol sólido antes de la encapsulación. También se puede añadir un agente desagregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, desagregantes, y colorantes adecuados. Ejemplos de agentes aglutinantes adecuados incluyen fécula, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los agentes lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los agentes desagregantes incluyen, sin limitación, fécula, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o cribando, añadiendo un agente lubricante y un desagregante, y prensando en comprimidos. Una mezcla en polvo se puede preparar mezclando el compuesto, desmenuzando de manera adecuada, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente. Los principios opcionales incluyen agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, o polivinilpirrolidona, retardantes de la disolución tales como parafina, acelerantes de la resorción tales como una sal cuaternaria, y/o agentes de absorción tales como bentonita, caolín, y fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular en mojado con un agente aglutinante tal como jarabe, pasta de fécula, mucílago de acacia o disoluciones de materia celulósica o polimérico, y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de comprimidos y el resultado es material cribado imperfectamente formado roto en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar la adhesión a los troqueles de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. A continuación la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte en polvo y se pueden comprimir directamente en comprimidos sin pasar a través de las etapas de granulación o cribado. Se puede proporcionar un recubrimiento protector claro u opaco que consiste en una cubierta sellante de shellac, un recubrimiento de azúcar o de un material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como disoluciones, jarabes, y elixires en formas unitarias de dosificación de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una disolución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones en general se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir agentes solubilizantes y emulsionantes tales como isoestearilalcoholes etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, agentes conservantes; aditivos aromatizantes tales como aceite de pipermín, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales; y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para la administración por vía oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material particulado en polímeros, ceras o similares.

Los compuestos con la fórmula (I) y sus sales, solvatos, y derivados fisiológicos funcionales, también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos con la fórmula (I) y sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales están acoplados las moléculas de compuesto.

Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, po-

lihdroxielilaspamalidafenol, o polietilénóxidopolilisina sustituido con residuos palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en la consecución de la liberación controlada de un fármaco; por ejemplo, ácido poliláctico, poli-ε-caprolactona, ácido polihidroxitúrico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros en bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía transdérmica se pueden presentar en forma de parches discretos pensados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo se puede administrar desde el parche mediante iontoforesis como se describe de manera general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986), incorporado en el presente documento por referencia relacionado a esos sistemas de administración.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía tópica se pueden formular en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles, o aceites.

Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se pueden aplicar en forma de ungüento tópico o crema. Cuando se formula en un ungüento, el principio activo se puede emplear con una base parafínica o una base de ungüento miscible en agua. Alternativamente, el principio activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones al ojo por vía tópica incluyen gotas oculares en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía tópica en la boca incluyen losanges, pastillas, y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía nasal, en la que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grosero que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 μm. El polvo se administra de manera que se toma por aspiración, por ejemplo, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un contenedor del polvo mantenido próximo a la nariz. Formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración en forma de pulverizador nasal o en forma de gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del principio activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores, o insufladores presurizados de dosis medida.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía rectal se pueden presentar en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones pulverizadas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía parenteral incluyen disoluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tamponantes, bacteriostáticos, y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones de deshidratación-congelación (liofilizado) que sólo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles.

Además de los principios particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden incluir agentes aromatizantes o colorantes.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. El compuesto(s) con la fórmula (I) y los otros agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración se puede producir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del compuesto(s) con la fórmula (I) y los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de sales, solvatos, o sus derivados fisiológicamente funcionales de un compuesto con la fórmula (I) con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación con la administración simultánea a: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas, cada una que incluye uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado de forma secuencial, en la que un agente de tratamiento se administra primero, y el otro se administra en segundo lugar, o viceversa. Esa administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o separada en el tiempo.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de una variedad de trastornos y dolencias y, como tales, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o la profilaxis de esos trastornos o dolencias. El tratamiento dependerá de la naturaleza y el tipo de infección por HPV. Como se ha descrito brevemente más arriba, el tratamiento para verrugas se puede dividir en aproximaciones ablativas y médicas. Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con una cualquiera o con ambas aproximaciones.

Los procedimientos ablativos incluyen la escisión quirúrgica clásica y la destrucción por electrodesecación, láser, o nitrógeno líquido. Así, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con esos procedimientos o tras la reaparición después de esos procedimientos. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con procedimientos ablativos para reducir la frecuencia de la reaparición.

Alternativamente, la presente invención se puede combinar con otras terapias médicas que incluyen una variedad de agentes citotóxicos o antivirales. Por ejemplo, y no se pretende limitar la invención, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos tales como 5-fluorouracilo, ácido retinoico, podofilina, podofilox, agentes queratolíticos tales como ácido salicílico y/o ácido láctico, haptenos tales como difenciprona (DPC), dibutiléster del ácido escuárico (SADBE) o dinitroclorobenceno (DNCB), formalina, ácido tricloroacético tópico, tretinoína tópica, cidofovir, resiquimod y/o citoquinas tales como el interferón α -2b.

Un aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento o la profilaxis de una variedad de trastornos incluyendo, pero no limitado a, enfermedades y dolencias provocadas por virus oncogénicos, incluyendo adenovirus, retrovirus, y la familia papovavirus, incluyendo virus de polio y virus de papiloma y más particularmente, infecciones por papilomavirus. La presente invención incluye la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, la presente invención incluye el tratamiento o la profilaxis de dolencias o enfermedades asociadas a infecciones por papilomavirus. Estas dolencias y enfermedades incluyen verrugas (por ejemplo, verrugas plantares), verrugas genitales, papilomatosis respiratoria recurrente (por ejemplo, papilomas de laringe), y cánceres asociados a infección por papilomavirus. Los cánceres que se han asociado a infección por papilomavirus incluyen cánceres anogenitales (por ejemplo, cáncer cervical, anal y perianal, vulvar, vaginal, y de pene); cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, de esófago y de la región faríngea oral), y cánceres de piel (por ejemplo, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas). La presente invención incluye la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o de una de sus sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos, incluyendo procedimientos sintéticos muy conocidos habituales. Procedimientos sintéticos generales ilustrativos se presentan a continuación y en los Ejemplos de trabajo se preparan compuestos específicos de la invención.

En todos los ejemplos descritos a continuación, se emplean cuando sea necesario grupos protectores para grupos sensibles o reactivos de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan según los procedimientos habituales de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporados por referencia en lo que respecta a los grupos protectores). Estos grupos se eliminan en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son obvios para aquellos expertos en la materia. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de los compuestos con la fórmula (I).

Los expertos en la materia reconocerán si existe un centro estérico en los compuestos con la fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos los posibles esteroisómeros e incluye, no sólo los compuestos racémicos, sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto en forma de enantiómero único, esto se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o de cualquier compuesto intermedio conveniente, o por procedimientos cromatográficos quirales, como es conocido en la materia. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), incorporado por referencia en lo que respecta a la estereoquímica.

Sección experimental

Abreviaturas

Como se usan en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la siguiente memoria descriptiva.

ES 2 327 416 T3

	g (gramos);	mg (miligramos);
	L (litros);	ml (mililitros);
5	μ l (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
	M (molar);	mM (milimolar);
	Hz (Hercios);	MHz (megahercios);
10	mol (moles);	mmol (milimoles);
	RT (temperatura ambiente);	h (horas);
15	min (minutos);	TLC (cromatografía de capa fina);
	mp (punto de fusión);	RP (fase inversa);
	Tr (tiempo de retención);	TFA (ácido trifluoroacético);
20	TEA (triethylamina);	THF (tetrahidrofurano);
	TFAA (anhídrido trifluoroacético);	CD ₃ OD (metanol deuterado);
25	CDCl ₃ (cloroformo deuterado);	DMSO (dimetilsulfóxido);
	SiO ₂ (sílice);	atm (atmósfera);
	EtOAc (acetato de etilo);	CHCl ₃ (cloroformo);
30	HCl (ácido clorhídrico);	Ac (acetilo);
	DMF (N,N-dimetilformamida);	Me (metilo);
35	Cs ₂ CO ₃ (carbonato de cesio);	EtOH (etanol);
	Et (etilo);	tBu (<i>tert</i> -butilo);
40	MeOH (metanol).	

A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). A menos que se indique otra cosa todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente.

45 El espectro de RMN ¹H se registró en un instrumento Varian VXR-300, un Varian Unity-300, un Varian Unity-400, o un General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercio (Hz). Los patrones de desacoplamiento describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), m (multiplete), o a (ancho).

50 El espectro de masas se obtuvo en espectrómetros de masas Micromass Platform o ZMD de Micromass Ltd., Altricham, RU, usando ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización por electropulverización (ESI).

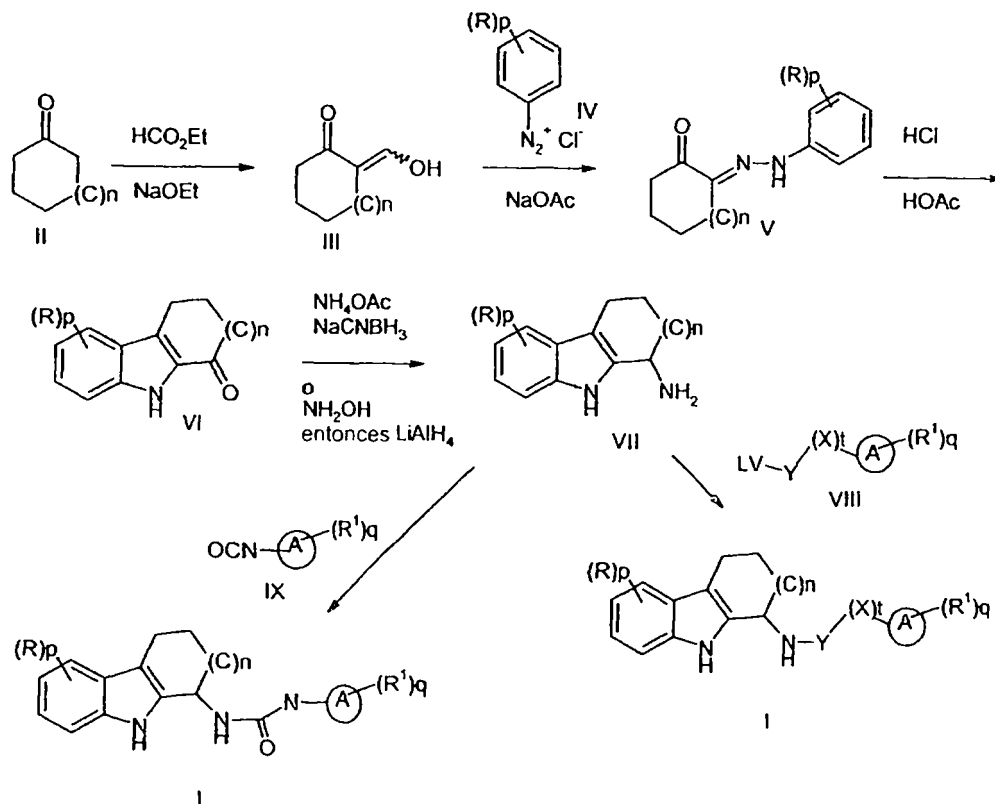
55 Se usó cromatografía de capa fina analítica para verificar la pureza de los compuestos intermedios que no se pudieron aislar o que eran demasiado inestables para su caracterización completa así como para seguir el progreso de la reacción(es).

60 La configuración absoluta de los compuestos se asignó de inicio por espectroscopia de dicroísmo circular vibratorio (VCD). El espectro VCD experimental se obtuvo en CDCl₃ usando un espectrómetro Bomem ChiralIRTM VCD operando entre 2000 y 800 cm⁻¹. Se usó la *suite* de programas de ordenador Gaussian 98 Suite para calcular los espectros VCD modelo. Las asignaciones estereoquímicas se realizaron comparando este espectro experimental con los espectros VCD calculados para una estructura modelo con configuración (R) o (S).

65 Incorporados por referencia en lo que respecta a esa espectroscopía están: J.R. Chessemann, M.J. Frisch, F.J. Devlin y P.J. Stephens, Chem. Phys. Lett. 252 (1996) 211; P.J. Stefens y F.J. Devlin, Chirality 12 (2000) 172; y Gaussian 98, Revision A.11.4, M.J. Frisch y col., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2002.

Los compuestos con la fórmula (I) en la que las variables son como se define anteriormente y LV es un grupo saliente, a saber, halógeno (F, Cl, Br, I), se pueden preparar de manera conveniente mediante el procedimiento representado en el Esquema 1 dado a continuación:

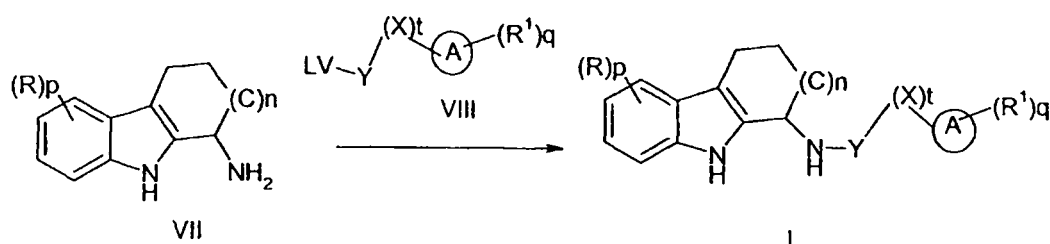
Esquema 1



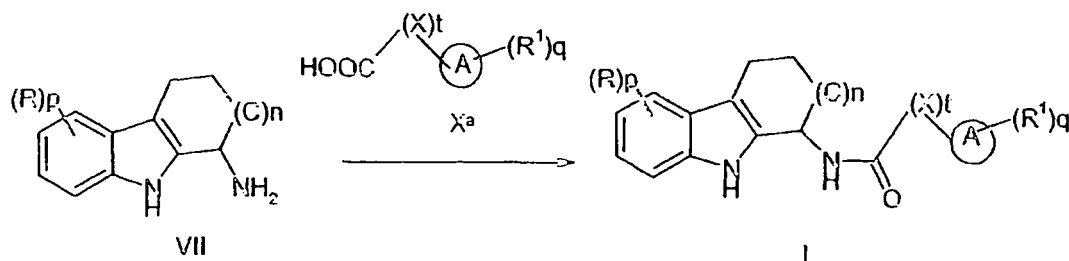
Generalmente, el procedimiento para la preparación de los compuestos con la fórmula (I) en la que LV es un grupo saliente como se ha definido anteriormente (todas las fórmulas y variables son como se ha definido anteriormente) comprende las etapas de:

- reacción de un compuesto con la fórmula (II) con formato de etilo;
- reacción del compuesto con la fórmula (III) con el diazocompuesto con la fórmula (IV);
- indolización del compuesto con la fórmula (V) para preparar un compuesto con la fórmula (VI);
- aminación reductora del compuesto con la fórmula (VI) para formar el compuesto con la fórmula (VII); y
- formación de los compuestos con la fórmula (I) a partir del compuesto (VII) mediante reacción con el compuesto con la fórmula (VIII); o alternativamente
- formación de compuestos con la fórmula (I) en la que Y es CO y X es NH mediante la reacción del compuesto con la fórmula (VII) con el compuesto con la fórmula (IX).

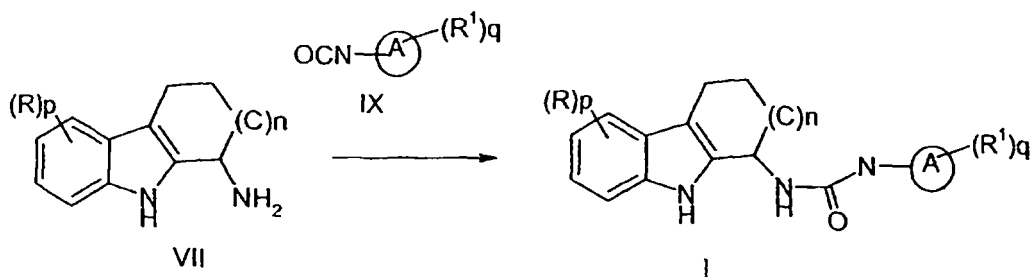
Más específicamente, un compuesto con la fórmula (I) en la que todas las variables son como se ha definido anteriormente se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto con la fórmula (VII) con un compuesto con la fórmula (VIII):



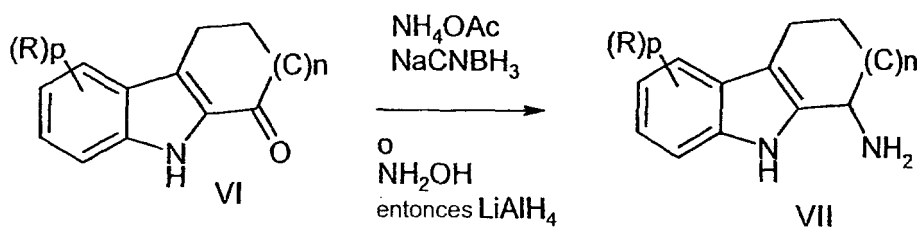
La reacción se puede llevar a cabo añadiendo el compuesto con la fórmula (VIII) a un compuesto con la fórmula (VII) en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base, y opcionalmente con calentamiento. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, piridina, dioxano, dietiléter, acetonitrilo, tolueno, y similares. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina, dimetilaminopiridina, y similares. Como apreciarán aquellos expertos en la materia, los compuestos con la fórmula (VIII) están disponibles comercialmente o se pueden preparar según procedimientos en la bibliografía.



Adicionalmente, como apreciarán aquellos expertos en la materia, un compuesto con la fórmula (I) en la que Y es -C(O)- también se puede formar acoplado una amina con la fórmula (VII) a un ácido con la fórmula (Xa). Para este acoplamiento se puede usar cualquier conjunto de condiciones de acoplamiento normales, como es sabido por aquellos expertos en la materia.



Alternativamente, un compuesto con la fórmula (I) en la que Y es -CO- y X es -NH- se puede formar mediante el tratamiento de un compuesto con la fórmula (VII) con un compuesto diisocianato con la fórmula (IX) en un disolvente adecuado, opcionalmente con calentamiento. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano y similares. Los isocianatos con la fórmula (IX) están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos de la bibliografía apreciados por aquellos expertos en la materia.



Un compuesto amina con la fórmula (VII) se puede formar a partir de un compuesto con la fórmula (VI). El tratamiento de un compuesto con la fórmula (VI) en un disolvente inerte con una sal de amonio y un agente reductor, opcionalmente con calentamiento, da una amina con la fórmula (VII). Los disolventes adecuados incluyen, pero no están limitados a, metanol, etanol, diclorometano, dicloroetano, y similares. Los agentes reductores adecuados incluyen, pero no están limitados a, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, y similares. Las sales de amonio adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, acetato de amonio, formato de amonio y similares.

Una amina con la fórmula (VII) también se puede formar mediante el tratamiento de un compuesto con la fórmula (VI) con hidroxilamina, seguido de la reducción con agentes reductores adecuados que incluyen, pero no están limitados a, hidruro de litio y aluminio y similares.

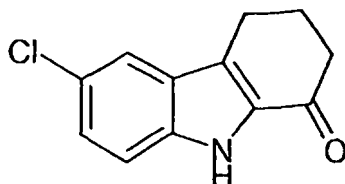
Los compuestos con la fórmula (VI) se preparan de una forma similar a como se describe en la bibliografía (J. Med. Chem. 1973, 16, 425 y J. Org. Chem. 1968, 32, 1265), incorporado en el presente documento por referencia hasta el grado de dicha enseñanza.

Un compuesto con la fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto con la fórmula (I) mediante procedimientos apreciados por aquellos expertos en la materia.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona



a) Ciclohexano-1,2-diona (4-clorofenil)hidrazona

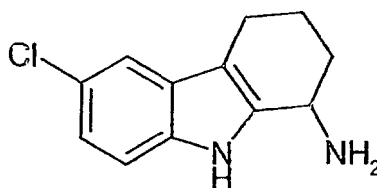
20 A una disolución fría (0°C) de 4-cloroanilina (5,6 g, 44 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se le añadió
 25 nitrito sódico (3,0 g, 44 mmol) disuelto en agua (10 ml) de forma fraccionada durante 20 minutos. La mezcla se
 agitó a 0°C durante 30 minutos. En un matraz aparte, una disolución fría de 2-(hidroximetil)ciclohexanona (Organic
 Syntheses, Collective Vol 4, 1963, pg. 536) (5,0 g, 40 mmol) en metanol (30 ml) se trató con una disolución de acetato
 sódico (8,3 g, 101 mmol) en agua (25 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y se añadió la suspensión de la
 sal de diazonio. La mezcla combinada se agitó durante 10-15 minutos, se recogió por filtración, se trituroó con etanol, y
 se recogió por filtración para dar ciclohexano-1,2-diona (4-clorofenil)hidrazona (4,6 g, 49% de rendimiento) en forma
 de sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,93 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 4H).

b) 6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona

30 Una disolución de ciclohexano-1,2-diona (4-clorofenil)hidrazona (2,3 g, 9,7 mmol) en ácido clorhídrico (2 ml)
 y ácido acético (8 ml) se calentó a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió ligeramente y se trató con agua
 helada. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona (1,9
 35 g, 88% de rendimiento) en forma de sólido pardo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,78 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,38 (d, 1H),
 7,28 (dd, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,13 (c, 2H); MS m/z 220 (M+1).

Ejemplo 2

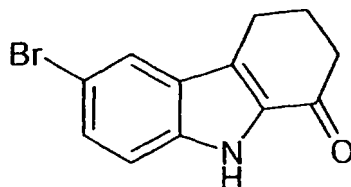
40 6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina



45 A una disolución de 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona (500 mg, 2,3 mmol) y acetato de amonio (1,8 g,
 23 mmol) en metanol (9 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (720 mg, 11,5 mmol). Después de calentar a 60°C
 55 durante 15 horas, la mezcla se enfrió y se trató con ácido clorhídrico concentrado hasta pH = 1. Los extractos orgánicos
 se eliminaron a presión reducida y el precipitado resultante se recogió por filtración, se disolvió en acetato de etilo y
 metanol, y se lavó con carbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró para
 dar 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina (260 mg, 52% de rendimiento) en forma de sólido pardo claro.
 60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,90 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,90 (t, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,04-1,89
 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,50 (m, 1H); MS m/z 221 (M+1).

Ejemplo 3

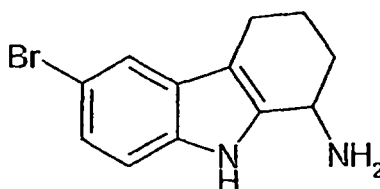
6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona



Se preparó 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona a partir de bromoanilina y 2-(hidroximetil)ciclohexanona de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 1 para dar un sólido pardo. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,27 (quint, 2H); MS m/z 265 (M+1).

Ejemplo 4

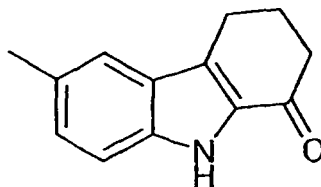
6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina



Se preparó 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 2 para dar un sólido. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,66 (m, 1H); MS m/z 266 (M+1).

Ejemplo 5

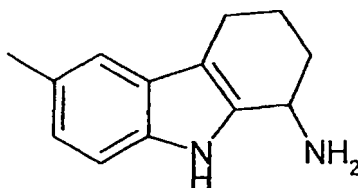
6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona



Se preparó 6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona a partir de p-toluidina y 2-(hidroximetil)ciclohexanona de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 1 para dar un sólido tostado. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (quint, 2H); MS m/z 220 (M+1).

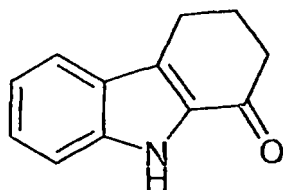
Ejemplo 6

6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina



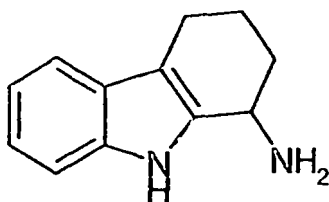
Se preparó 6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se describe en el presente documento para dar un sólido. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,5 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,65 (m, 1H); MS m/z 201 (M+1).

Ejemplo 7

2,3,4,9-Tetrahidro-1H-carbazol-1-ona

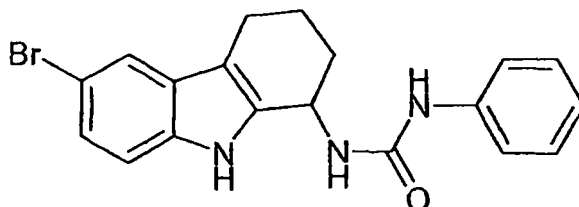
Se preparó 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona a partir de anilina y 2-(hidroximetil)ciclohexanona de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 1 para dar un sólido pardo. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,6 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,15 (quint, 2H); MS m/z 186 (M+1).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina

A una disolución de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona (1,5 g, 8,10 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (1,13 g, 16,2 mmol) en agua (10 ml) y una disolución de acetato sódico (2,19 g, 26,7 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h, se enfrió, y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró hasta un sólido pardo. La oxima se disolvió en THF (80 ml) y se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 24,3 ml). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 7 h y se enfrió en un baño de hielo. Se le añadió metanol gota a gota hasta que cesó el burbujeo. La mezcla se diluyó con tartrato de Na/K acuoso, se agitó vigorosamente durante 15 min y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La amina en bruto se purificó por cromatografía súbita en sílice (2% al 5% de gradiente de metanol/cloruro de metileno) para dar 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina en forma de aceite pardo. El aceite se diluyó en dietiléter y se añadió HCl (1,0 M en dietiléter). El precipitado resultante se recogió por filtración para dar clorhidrato de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina (760 mg, 42%) en forma de sólido pardo claro. RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 2,95-2,73 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H); MS m/z (M + 1) 170.

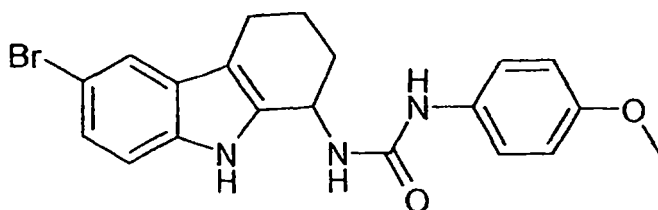
Ejemplo 9

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea

A una disolución de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina (50 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió fenilisocianato (23 μl , 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 15 horas y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar un sólido gris (62% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,01 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,17 (dd, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 3H); MS m/z 384 (M-1).

Ejemplo 10

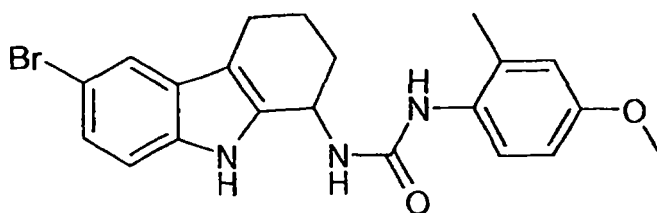
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-*N'*-(4-metoxifenil)urea



Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-*N'*-(4-metoxifenil)urea a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y 4-metoxifenilisocianato de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido gris (61% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H); MS *m/z* 414 (M-1).

Ejemplo 11

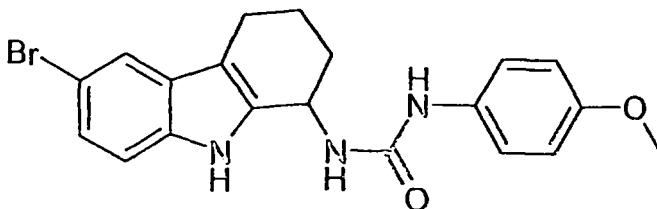
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-*N'*-(4-metoxi-2-metilfenil)urea



Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-*N'*-(4-metoxi-2-metilfenil)urea a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y 4-metoxi-2-metilisocianato de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido pardo oscuro (59% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 3H); MS *m/z* 430 (M+1).

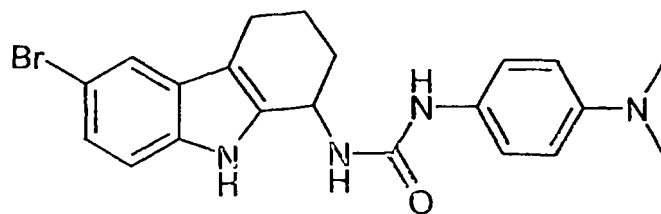
Ejemplo 12

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-*N'*-(3-cloro-4-metoxifenil)urea



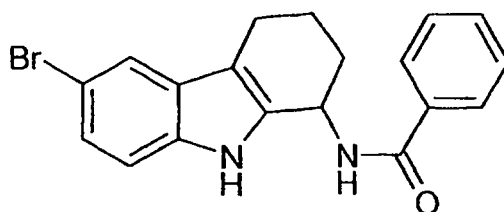
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-*N'*-(3-cloro-4-metoxifenil)urea a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y 3-cloro-4-metoxifenilisocianato de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido tostado (42% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H); MS *m/z* 448 (M-1).

Ejemplo 13

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea

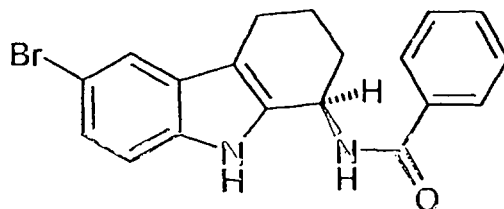
Se preparó N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y 4-dimetilamino fenilisocianato de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido tostado (40% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 3H); MS *m/z* 427 (M-1).

Ejemplo 14A

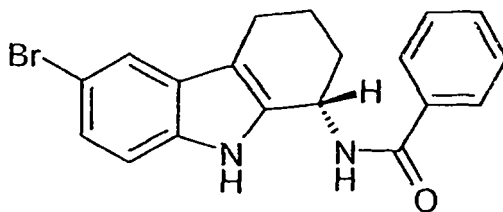
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida

A una disolución de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina (50 mg, 0,19 mmol) y cloruro de benzoilo (24 μl, 0,21 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (66 μl, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 15 horas, se eliminó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía súbita (0-30% de acetato de etilo-hexanos) para dar 18 mg (26% de rendimiento) de un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,97 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 3H); MS *m/z* 369 (M-1).

Ejemplo 14B

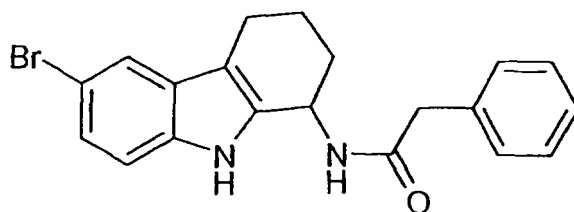
N-[(1R)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida

Ejemplo 14C

N-[(1S)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida

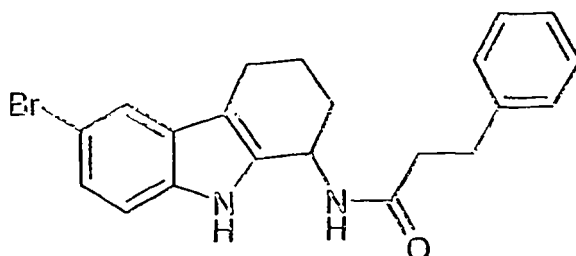
Se separó N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida en un SFC analítico de Berger con un detector de red de diodos HP1100. La muestra se controló a 230 nm bajo las siguientes condiciones: 30% de MeOH en CO₂ con un caudal total de 2 ml/minuto a 15,51 MPa, 50°C sobre una columna Diacel AD-H (Chiral Technologies), 4,6 x 250 mm, 5 μm para dar N-[(1R)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida (Ejemplo 14B; tiempo de retención = 12,37 minutos) y N-[(1S)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida (Ejemplo 14C; tiempo de retención = 16,11 minutos). Quiralidad asignada mediante espectroscopía VCD.

Ejemplo 15

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fenilacetamida

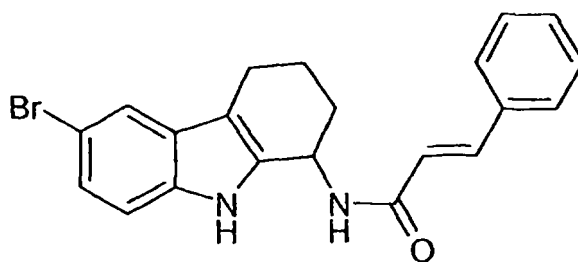
Se preparó N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fenilacetamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de fenilacetilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (86% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,88 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,67 (m, 1H); MS *m/z* 383 (M-1).

Ejemplo 16

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilpropanamida

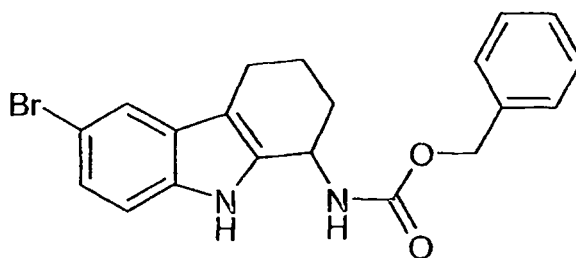
Se preparó N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilpropanamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de hidrocinnamoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (53% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,43 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 5H), 7,20-7,15 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,58-2,43 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,67 (m, 1H); MS *m/z* 397 (M-1).

Ejemplo 17

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilprop-2-enamida

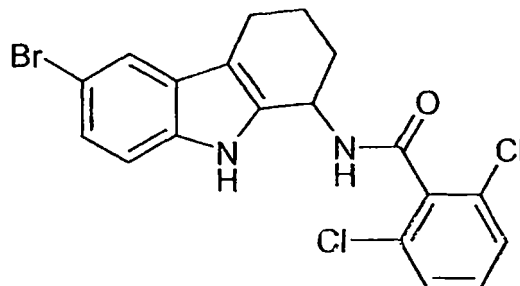
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilprop-2-enamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de cinnamoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanquecino (35% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 3H); MS m/z 395 (M-1).

Ejemplo 18

6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo

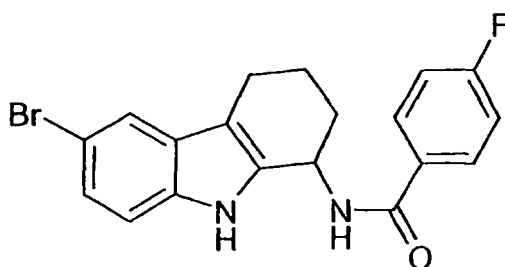
Se preparó 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y clorofornato de bencilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (16% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 5H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,16 (c, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 1H); MS m/z 400 (M+1).

Ejemplo 19

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-diclorobenzamida

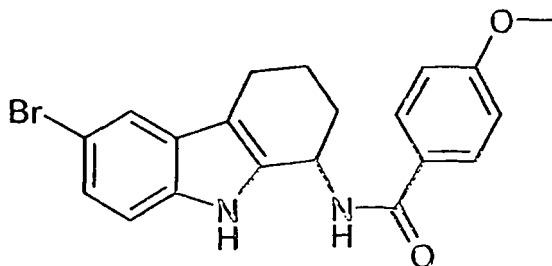
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-diclorobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 2,6-diclorobenzilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (25% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 10,80 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,27 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,08-1,82 (m, 4H); MS m/z 437 (M-1).

Ejemplo 20

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida

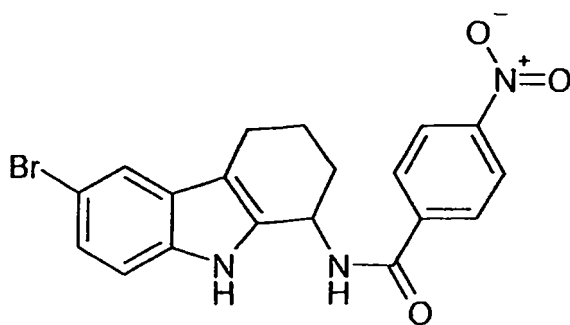
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 4-fluorobenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (15% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,03 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,86 (m, 2H); MS m/z 387 (M-1).

Ejemplo 21

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida

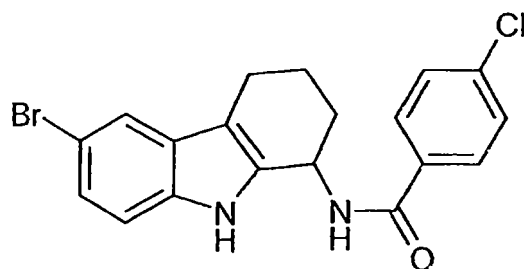
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de *p*-anisoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (11% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,99 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); MS m/z 399 (M-1).

Ejemplo 22

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida

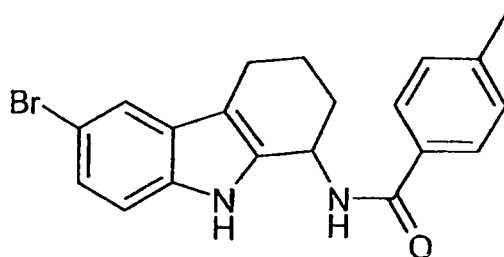
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 4-nitrobenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido naranja (32% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,11 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,41 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 2H); MS m/z 414 (M-1).

Ejemplo 23

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida

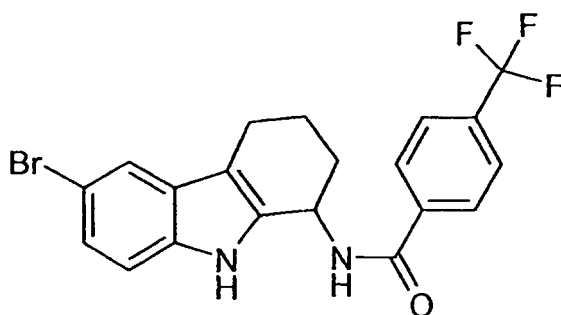
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 4-clorobenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido tostado (69% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,89 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,96 (m, 3H); MS m/z 403 (M-1).

Ejemplo 24

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida

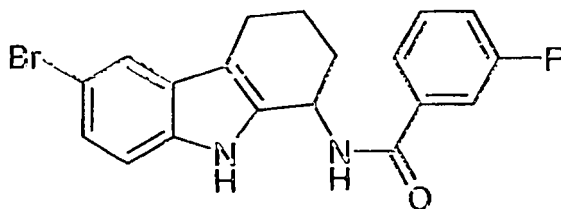
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de *p*-toluilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido amarillo (62% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,97 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,97 (m, 3H); MS m/z 383 (M-1).

Ejemplo 25

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida

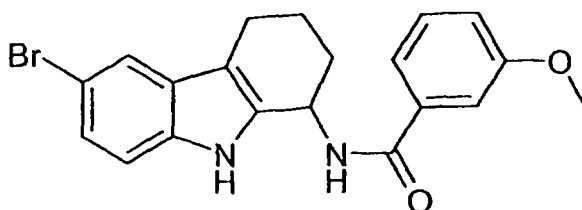
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido tostado (63% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,83 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,33 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,97 (m, 3H); MS m/z 437 (M-1).

Ejemplo 26

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida

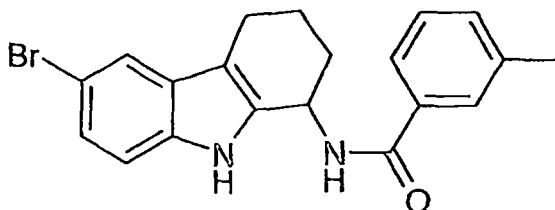
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 3-fluorobenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (24% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,04 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); MS m/z 387 (M-1).

Ejemplo 27

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida

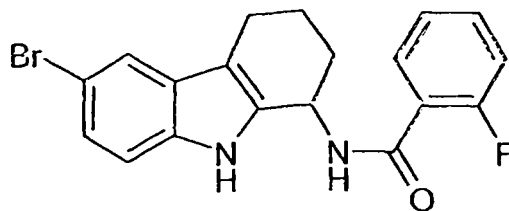
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de *m*-anisoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido naranja (49% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8,92 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,97 (m, 3H); MS m/z 399 (M-1).

Ejemplo 28

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida

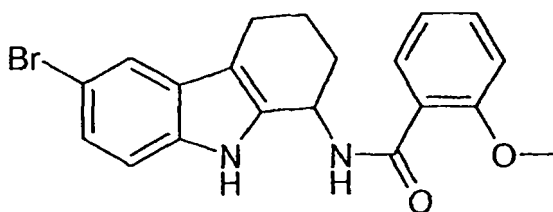
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de *m*-toluilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido tostado (51% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8,95 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,98 (m, 3H); MS m/z 383 (M-1).

Ejemplo 29

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida

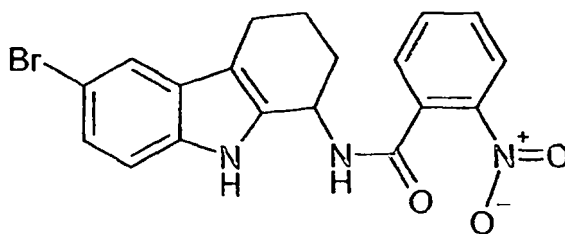
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 2-fluorobenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido amarillo (57% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,98 (m, 3H); MS m/z 387 (M-1).

Ejemplo 30

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metoxibenzamida

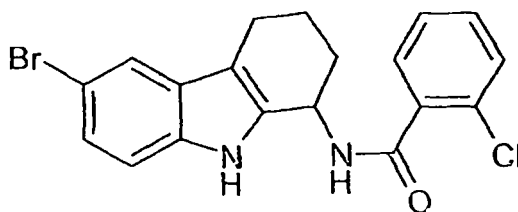
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metoxibenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de *o*-anisoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido naranja pálido (67% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,06 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,98 (m, 3H); MS m/z 399 (M-1).

Ejemplo 31

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-nitrobenzamida

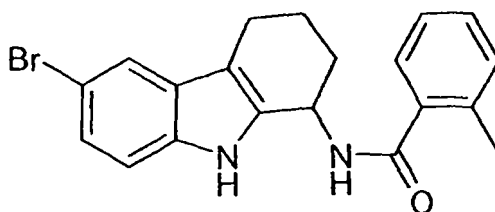
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-nitrobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 2-nitrobenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido naranja (39% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 5,42 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,96 (m, 3H); MS m/z 414 (M-1).

Ejemplo 32

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-clorobenzamida

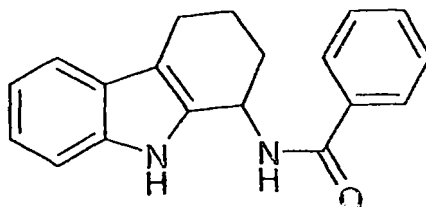
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-clorobenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 2-clorobenzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (30% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,26 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H); MS m/z 403 (M-1).

Ejemplo 33

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metilbenzamida

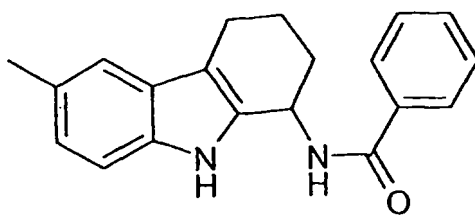
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metilbenzamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de *o*-toluilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido gris (19% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,01 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); MS m/z 383 (M-1).

Ejemplo 34

N-(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida

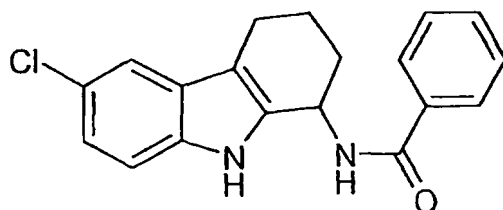
Se preparó *N*-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida a partir de clorhidrato de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de benzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido amarillo pálido (73% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8,79 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,37 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 3H); MS m/z 289 (M-1).

Ejemplo 35

N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida

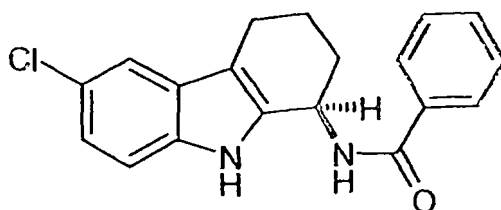
Se preparó *N*-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida a partir de 6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de benzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido amarillo pálido (81% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,63 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 3H); MS m/z 303 (M-1).

Ejemplo 36A

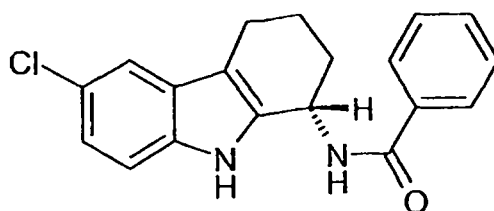
N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida

Se preparó *N*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida a partir de 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de benzoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido amarillo pálido (81% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,02 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 3H); MS m/z 323 (M-1).

Ejemplo 36B

N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida

Ejemplo 36C

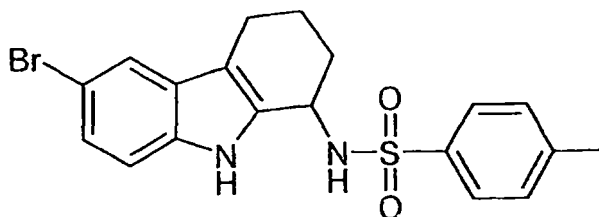
N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida

ES 2 327 416 T3

Se preparó N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida en un SFC analítico de Berger con un detector de red de diodos HP1100. La muestra se controló a 230 nm bajo las siguientes condiciones: 30% de MeOH en CO₂ con un caudal total de 2 ml/minuto a 10,34MPa, 40°C sobre una columna Diacel AS-H (Chiral Technologies), 4,6 x 250 mm, 5 µm para dar R-N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida (tiempo de retención = 5,08 minutos) y S-N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida (tiempo de retención = 7,45 minutos). Quiralidad asignada mediante espectroscopía VCD.

Ejemplo 37

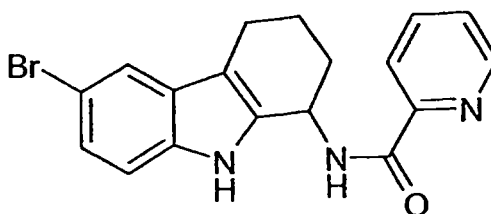
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida



Se preparó N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de *p*-toluensulfonilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido tostado (60% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,63 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H); MS *m/z* 419 (M-1).

Ejemplo 38

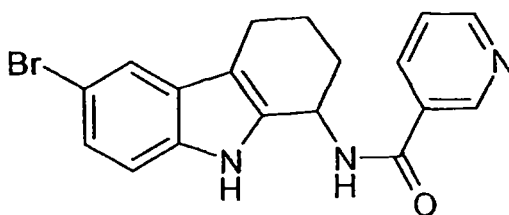
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida



Se preparó N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de picolinoilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanquecino (64% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,96 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,98 (m, 3H); MS *m/z* 370 (M-1).

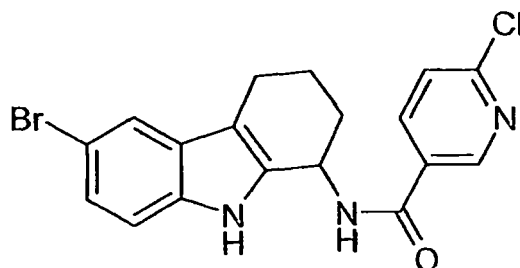
Ejemplo 39

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)nicotinamida



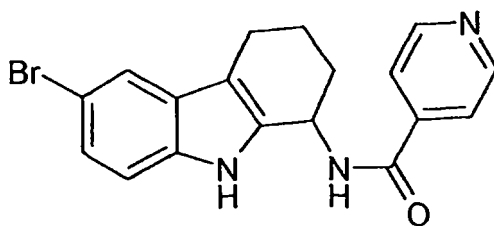
Se preparó N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)nicotinamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de nicotinilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (54% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 11,02 (s, 1H), 9,08-9,00 (m, 2H), 8,69 (dd, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,35 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H); MS *m/z* 370 (M-1).

Ejemplo 40

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida

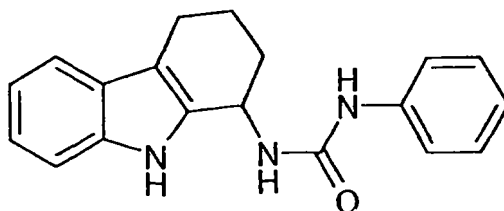
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 6-cloronicotinilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (48% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,04 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H); MS m/z 404 (M-1).

Ejemplo 41

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)isonicotinamida

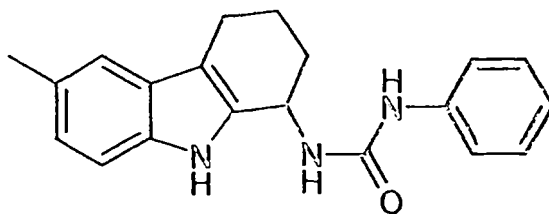
Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)isonicotinamida a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de isonicotinilo de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (30% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,04 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,71 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,35 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H); MS m/z 370 (M-1).

Ejemplo 42

N-Fenil-*N'*-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)urea

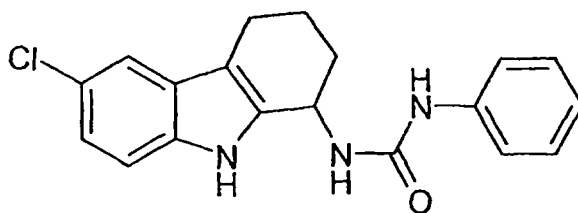
Se preparó *N*-fenil-*N'*-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)urea a partir de clorhidrato de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y fenilisocianato de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (60% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,72 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,29-7,17 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 3H); MS m/z 304 (M-1).

Ejemplo 43

N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea

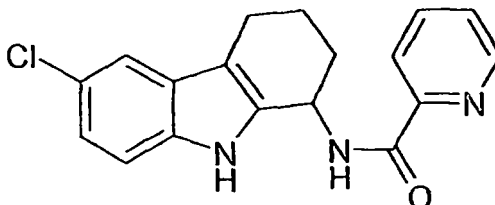
Se preparó N-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea a partir de 6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y fenilisocianato de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (82% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 3H); MS m/z 318 (M-1).

Ejemplo 44

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea

Se preparó N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea a partir de 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y fenilisocianato de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (74% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,93 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 3H); MS m/z 338 (M-1).

Ejemplo 45A

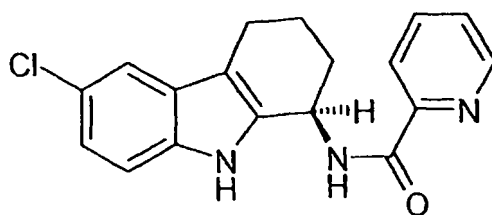
N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida

Se preparó N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida a partir de 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de picolinoilo de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 14 para dar un sólido blanquecino (62% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,93 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,82 (m, 1H); MS m/z 348 (M+Na).

ES 2 327 416 T3

Ejemplo 45B

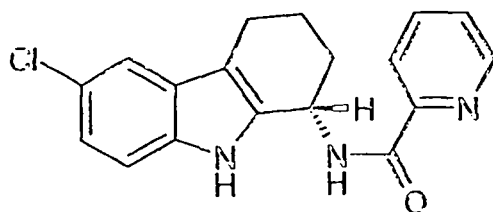
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida



Se separó N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida en un SFC analítico de Berger con un detector de red de diodos HP1100. La muestra se controló a 230 nm bajo las siguientes condiciones: 30% de MeOH en CO₂ con un caudal total de 2 ml/minuto a 10,34 MPa, 40°C sobre una columna Diacel AS-H (Chiral Technologies), 4,6 x 250 mm, 5 μm para dar N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida (tiempo de retención = 4,55 minutos); [α]_D = +86; configuración R confirmada por VCD y cristalografía de rayos X; RMN ¹H y MS idénticas al compuesto racémico; RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164,1, 150,6, 149,1, 138,4, 136,4, 135,3, 128,5, 127,2, 123,7, 122,7, 121,5, 117,8, 113,4, 111,2, 44,0, 30,8, 21,5, 21,0; HR MS *m/z* 348,0876 (M+Na); Analítica calculada para C₁₈H₁₆ClN₃O con 1/4 H₂O: C, 65,45; H, 5,04; N, 12,72. Hallada: C, 65,67; H, 4,91; N, 12,66. Examen de la pureza LC-UV: LC-UV analítico Waters que consta de un sistema de bombeo Waters 626, un detector de red de diodos Waters 996, y un automuestreador Gilson 233XL; columna: Waters Symmetry Shield RP18, 3,9 x 150 mm, 5 m; 50-90% de acetonitrilo-agua (0,1% de ácido fórmico); tiempo total de carrera de 15 minutos; la velocidad de flujo permanece constante a 1,5 mU minuto; tiempo de retención = 7,41 minutos.

Ejemplo 45C

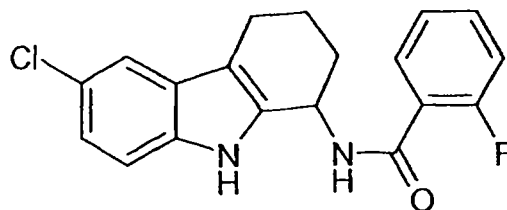
N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida



Se separó N-(5-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida en un SFC analítico de Berger con un detector de red de diodos HP1100. La muestra se controló a 230 nm bajo las siguientes condiciones: 30% de MeOH en CO₂ con un caudal total de 2 ml/minuto a 10,34 MPa, 40°C sobre una columna Diacel AS-H (Chiral Technologies), 4,6 x 250 mm, 5 μm para dar N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida (tiempo de retención = 6,77 minutos; [α]_D = -86); RMN ¹H y MS idénticas al compuesto racémico. Estereoquímica asignada mediante VCD.

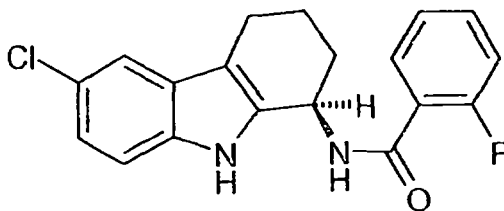
Ejemplo 46A

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida

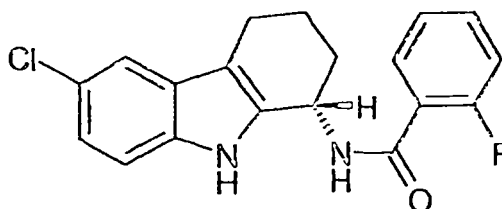


Se preparó N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida a partir de 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina y cloruro de 2-fluorobenzilo de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 14 para dar un sólido blanco (63% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,93 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 5,35 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,98 (m, 3H); MS *m/z* 343 (M+1).

Ejemplo 46B

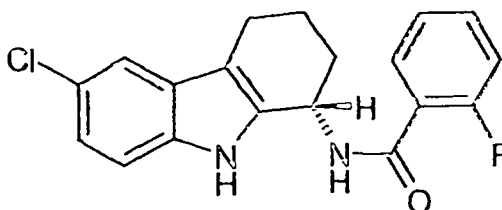
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida

Ejemplo 46C

N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida

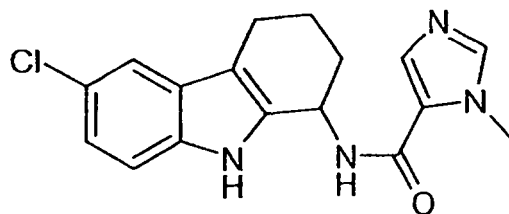
Se separó N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida en un SFC analítico de Berger con un detector de red de diodos HP1100. La muestra se controló a 254 nm bajo las siguientes condiciones: 30% de MeOH en CO₂ con un caudal total de 2 ml/minuto a 15,51 MPa, 40°C sobre una columna Diacel OJ-H (Chiral Technologies), 4,6 x 250 mm, 5 µm para dar N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida (tiempo de retención = 6,29 minutos) y N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida (tiempo de retención = 9,32 minutos).

Ejemplo 47

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

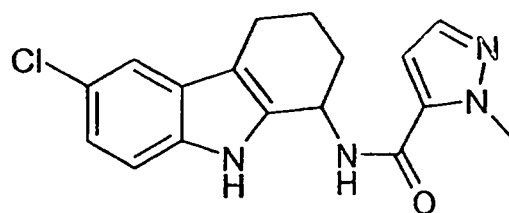
A una disolución de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (45 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (3,6 ml) se le añadió 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina (95 mg, 0,43 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (83 mg, 0,43 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 mmol). Después de 5 minutos, se le añadió trietilamina (100 µl, 0,72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, hidróxido sódico 1 N, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (10-90% acetonitrilo-agua (0,1% de ácido trifluoroacético)) y a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de magnesio para dar 43 mg (36% de rendimiento) de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,21 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,90 (m, 3H); MS m/z 327 (M-1).

Ejemplo 48

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

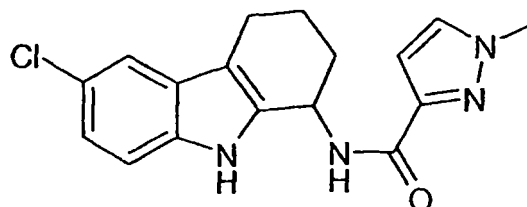
Se preparó *N*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida a partir de ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico y 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (30% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 3H); MS m/z 327 (M-1).

Ejemplo 49

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Se preparó *N*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanquecino (20% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,95 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,97 (m, 3H); MS m/z 327 (M-1).

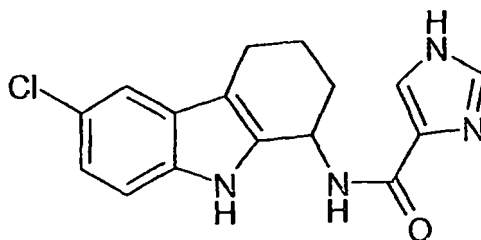
Ejemplo 50

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó *N*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida a partir de ácido 4-imidazolcarboxílico y 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (4% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,19 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,91 (m, 3H); MS m/z 313 (M-1).

Ejemplo 51

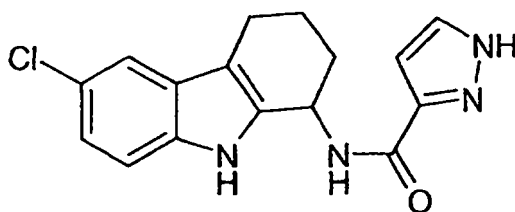
N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



Se preparó *N*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida a partir de ácido 1H-pirazol-3-carboxílico y 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco (16% de rendimiento). RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ 7,70 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,37 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,00 (m, 3H); MS m/z 313 (M-1).

Ejemplo 52

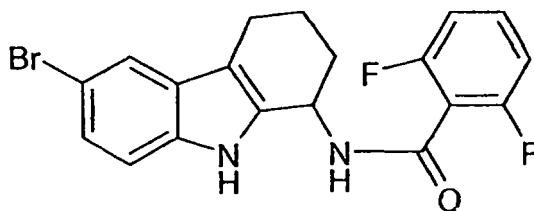
N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida



Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida a partir de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo y 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,80 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (dd y d solapados, 2H), 6,94 (t, 2H), 6,37 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,95 (m, 3H); MS m/z 404 (M-1).

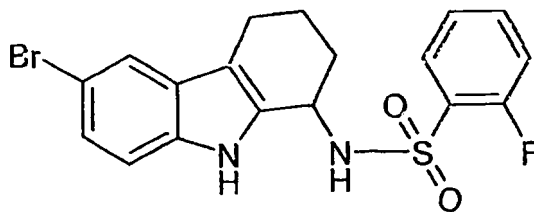
Ejemplo 53

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida



Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida a partir de cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo y 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,56 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 3H), 5,04 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,6-2,1 (m, 4H); MS m/z 421 (M-1).

Ejemplo 54

N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida

Se preparó *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida a partir de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo y 6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amina de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para dar un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,7-2,1 (m, 4H).

Experimentos y datos biológicos

Se cree que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de dolencias y enfermedades asociadas a la infección por HPV. La actividad mediada a través del HPV se determinó usando el siguiente ensayo celular W-12.

Cultivo celular y medio

La línea celular W12 usada contiene ADN de HPV-16 y se obtuvo a partir de tejido de displasia cervical de bajo grado por Margaret Stanley y posteriormente se seleccionó por clonación por Paul Lambert (Universidad de Wisconsin). Uno de los tres clones, W12-20850, contiene 1000 copias de ADN de HPV-16 episomal y se usó en el ensayo basado en células. Las células W12-20850 se cultivaron de manera rutinaria con una capa de alimentación de células 3T3 irradiada con rayos gamma (6000 rads). No obstante, los ensayos se realizaron en ausencia de la capa de alimentación de 3T3. Las células W12-20850 y 3T3 se dividieron de manera rutinaria cuando estuvieron sub-confluentes. Las W12-20850 se crecieron en medio W12 que está constituido de DMEM al 25% (Gibco BRL, Cat # 12430-047), medio F12 al 75% (Gibco BRL, Cat # 11765-021) y FBS al 2,5%. Los aditivos incluyen 24,0 mg/ml de adenina (Sigma, Cat # A-9795), 0,4 mg/ml de hidrocortisona (Calbiochem, Cat # 386698), 5,0 mg/ml de insulina bovina (Sigma, Cat # I-1882), 8,4 ng/ml de toxina del cólera (Fluka, Cat # 26694) y 10 ng/ml de EGF (Invitrogen, Cat # 13247-051). Las células 3T3 se crecieron en DMEM que contiene FBS al 10%. Las líneas celulares se incubaron a 37°C, en presencia de CO₂ al 5%.

Ensayo basado en células

Para el ensayo, se sembraron células W12-20850 en una placa de 96 pocillos que contiene el compuesto. Las placas se incubaron a 37°C en presencia de CO₂ al 5%, durante cuatro días. Al cuarto día, las células se lisaron y se cuantificó la cantidad de ADN de HPV-16 episomal usando una técnica de captura híbrida no radiactiva con captura específica del HPV-16 y sondas de detección. A continuación se determinó el porcentaje de inhibición relativo a células control sin tratar.

Captura híbrida

El ensayo de captura híbrida se realiza en formato de placa de 96 pocillos. Las placas de hibridación (Nunc Maxisorb Cat # 450320) se recubrieron con una mezcla de la sonda de captura y solución ReactiBind durante al menos 4 horas y a continuación se lavaron con 0,2X SSC, de Tween20 al 0,05% (SSCT) antes de bloquear con 150 µl/pocillo de NaOH 0,2 N, Igepal al 1%, 10 mg/ml de hsADN durante 6-8 horas. La hibridación se llevó a cabo mezclando 27 µl de células lisadas con 45 µl de sonda de detección desnaturalizada en isotiocianato de guanidina 6 M. Para evitar la evaporación, se añadieron 50 µl de aceite mineral a cada pocillo. A continuación la placa se calentó a 90°C durante 6,5 minutos y se prosiguió con la hibridación a 42°C durante toda la noche. Las placas de ensayo se lavaron 6 veces con SSC/T. Se incubó Ab conjugado con HRP anti-digoxigenina (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000) en los pocillos durante 30 minutos a temperatura ambiente y se lavó con PBS/ Tween-20 al 0,05%. Se añadió el sustrato SuperSignal LBA (Pierce Cat # 37070), y se midió la quimioluminiscencia usando el lector de placas Wallac 1420 Victor.

ES 2 327 416 T3

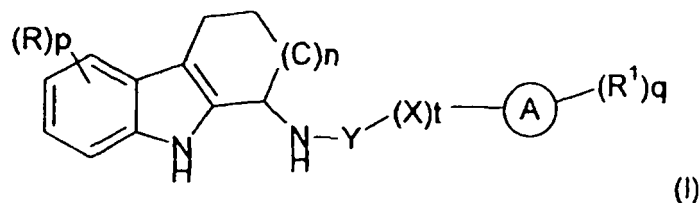
Ej.	W-12 (nM)	Ej.	W-12 (nM)	Ej.	W-12 (nM)
9	548	21	22	39	130
10	24000	22	45	40	24
11	>1000	23	17	41	180
12	>10000	24	8	42	>10000
13	237	25	58	43	>10000
14A	32	26	14	44	1700
14B	10	27	28	45A	10
14C	5000	28	23	45B	5
15	580	29	9	45C	6000
16	1200	30	>10000	46A	12
17	318	31	>7300	46B	7
18	44	32	1400	46C	>3000
19	5800	33	497	47	810
20	20	34	>10000	48	2240
		35	184	49	1650
		36A	60	50	440
		36B	20	51	73
		36C	>10000	52	45
		37	24	53	51
		38	<10	54	94

Los compuestos de prueba se emplearon en forma libre o de sal.

Toda la investigación ha cumplido con los principios del cuidado de animales de laboratorio (publicación NIH N° 85-23, revisada en 1985) y la política de GlaxoSmithKline sobre el uso de animales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

n es 0, 1, ó 2;

t es 0 ó 1;

X es -NH-, -O-, -R¹⁰-, -R¹⁰O-, -R¹⁰OR¹⁰-, -NR¹⁰-, -R¹⁰N-, -R¹⁰NR¹⁰-, -R¹⁰S(O)_m-, o -R¹⁰S(O)_mR¹⁰-;

Y es -C(O)- o -S(O)_m-; cada R es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, -R¹⁰cicloalquilo, Ay, -NHR¹⁰Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR², -OAY, -OHet, -R¹⁰OR², -NR²R³, -NR²Ay, -R¹⁰NR²R³, -R¹⁰NR²Ay, -R¹⁰C(O)R², -C(O)R², -CO₂R², -R¹⁰CO₂R², -C(O)NR²R³, -C(O)AY, -C(O)NR²Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR²R³, -C(S)NR²R³, -R¹⁰C(S)NR²R³, -R¹⁰NHC(NH)NR²R³, -C(NH)NR²R³, -R¹⁰C(NH)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -S(O)₂NR²Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR², -R¹⁰SO₂NR²R³, -R¹⁰SO₂R²-S(O)_mR², -S(O)_mAy, ciano, nitro, o azido;

cada R¹ es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, -R¹⁰cicloalquilo, Ay, -NHR¹⁰Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR², -OAY, -OHet, -R¹⁰OR², -NR²R³, -NR²Ay, -R¹⁰NR²R³, -R¹⁰NR²Ay, -R¹⁰C(O)R², -C(O)R², -CO₂R², -R¹⁰CO₂R², -C(O)NR²R³, -C(O)AY, -C(O)NR²Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR²R³, -C(S)NR²R³, -R¹⁰C(S)NR²R³, -R¹⁰NHC(NH)NR²R³, -C(NH)NR²R³, -R¹⁰C(NH)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -S(O)₂NR²Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR², -R¹⁰SO₂NR²R³, -R¹⁰SO₂R²-S(O)_mR², -S(O)_mAy, ciano, nitro, o azido;

cada m es independientemente 0, 1, ó 2;

cada R¹⁰ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre alqueno, cicloalqueno, alqueno, cicloalqueno, y alqueno;

p y q cada uno se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, ó 5;

cada uno de R² y R³ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OH, -R¹⁰(OR¹⁰)_w, y -R¹⁰NR⁴R⁵;

w es 1-10;

cada uno de R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, y alquino;

Ay representa un grupo arilo;

Het representa un grupo heterocíclico que es un sistema anular mono o policíclico de 3 a 12 miembros y está completamente saturado o contiene uno o más grados de insaturación y también contiene uno o más heteroátomos, seleccionados entre N, O, y/o S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos o un grupo heteroarilo que es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, o un sistema anular aromático bicíclico fusionado que comprende dos de esos anillos aromáticos, que contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre, y/u oxígeno, en los que los N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos son sustituciones de heteroátomos permitidos;

el anillo A es arilo o heteroarilo como se ha definido anteriormente para Het;

siempre que cuando el anillo A es arilo, t es 0, e Y es SO₂, entonces p no es 0; y sus sales y solvatos.

ES 2 327 416 T3

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que alquilo es alquilo C_1-C_6 , alcoxi es alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo es haloalquilo C_1-C_6 , alquilenilo es (C_1-C_6) alquilenilo, y alquenileno es alquenileno C_1-C_6 .

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que t es 0 e Y es $-C(O)-$.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que t es 0 e Y es $-S(O)_m-$.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que t es 1, Y es $-C(O)-$, y X es $-NH-$, $-O-$ o $-R^{10}$.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que t es 1, Y es $-S(O)_m-$, y X es $-NH-$, $-O-$ o $-R^{10}-$.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que n es 1.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que p es 1 o superior y R se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, ciano, nitro, o azido.

9. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R es halógeno, alquilo, haloalquilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 en el que R está sustituido en *para* al átomo de N representado.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R es halógeno.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que R es Br o Cl.

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que q es 1 o superior y R^1 se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, Ay, Het, ciano, nitro, o azido.

14. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que R^1 se selecciona entre halógeno, alquilo, haloalquilo, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, o ciano.

15. Un compuesto según la reivindicación 14 en el que R^2 y R^3 son cada uno alquilo C_1-C_6 .

16. Un compuesto según la reivindicación 14 en el que R^1 se selecciona entre halógeno, alquilo, o $-OR^2$.

17. Un compuesto según la reivindicación 16 en el que dicho halógeno es flúor o cloro, dicho alquilo es metilo, y dicho $-OR^2$ es alcoxi.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que el anillo A es arilo.

19. Un compuesto según la reivindicación 18 en el que el anillo A es fenilo.

20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que el anillo A es heteroarilo.

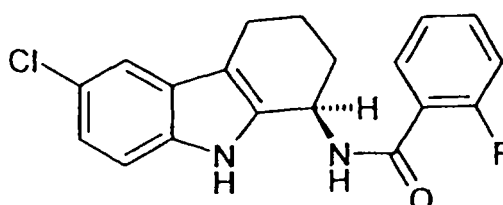
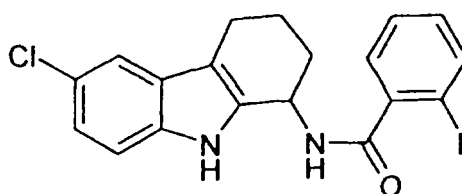
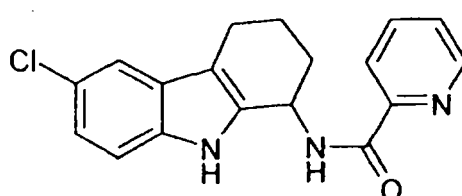
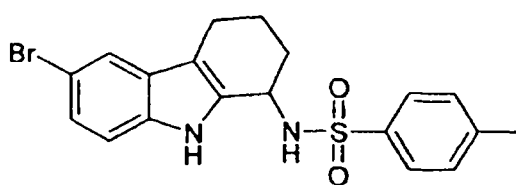
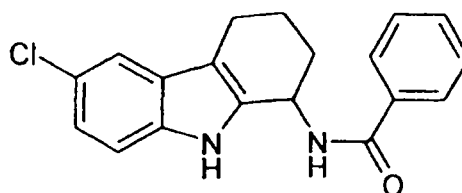
21. Un compuesto según la reivindicación 20 en el que el heteroarilo es piridilo.

22. Un compuesto según la reivindicación 21 en el que q es 0 ó 1.

23. Un compuesto según la reivindicación 22 en el que q es 1.

24. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que p es 1, R es halógeno, n es 1, Y es $-C(O)-$, t es 0, el anillo A es heteroarilo, y q es 0.

25. El compuesto según reivindicación 24 en el que R es cloro y el anillo A es piridilo.



N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilprop-2-enamida;

ES 2 327 416 T3

- 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-diclorobenzamida;
- 5 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida;
- 10 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida;
- 15 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida;
- 20 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;
- 25 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metoxibenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-nitrobenzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-clorobenzamida;
- 30 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metilbenzamida;
- N-(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
- 35 N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
- N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
- N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
- 40 N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida;
- 45 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)nicotinamida;
- N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida;
- 50 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)isonicotinamida;
- N-Fenil-N'-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)urea;
- 55 N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea;
- N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-fenilurea;
- N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida;
- 60 N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;
- N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;
- 65 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;
- N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;

ES 2 327 416 T3

N-[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;
N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
5 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
10 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida;
N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida; y
15 N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

20 28. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
25 N-[(1R)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fenilprop-2-enamida;
6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo;
30 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida;
35 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida;
40 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida;
45 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida;
50 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-metilbenzamida;
N-(6-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
55 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
60 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)nicotinamida;
65 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)isonicotinamida;

ES 2 327 416 T3

N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida;
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;
5 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;
N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
10 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida;
15 N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida; y
N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

29. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:

N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
N-[(1R)-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
25 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ilcarbamato de bencilo;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-fluorobenzamida;
30 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metoxibenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-nitrobenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-clorobenzamida;
35 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-fluorobenzamida;
40 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metoxibenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-3-metilbenzamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;
45 N-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)benzamida;
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]benzamida;
50 N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-4-metilbencenosulfonamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)piridin-2-carboxamida;
N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-6-cloronicotinamida;
55 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-piridincarboxamida;
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]piridin-2-carboxamida;
60 N-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobenzamida;
N-[(1R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-2-fluorobenzamida;
N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2,6-difluorobenzamida; y
65 N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida.

ES 2 327 416 T3

30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para su uso como sustancia terapéutica activa.

32. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y dolencias provocadas por virus oncogénicos, incluyendo adenovirus, retrovirus, la familia papovavirus, incluyendo virus de polioma y virus de papiloma.

33. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y dolencias debidas a infección por HPV.

34. Un compuesto según la reivindicación 33 en el que la dolencia o enfermedad son verrugas, verrugas genitales, displasia cervical, papilomatosis respiratoria recurrente, o cánceres asociados a infección por papilomavirus.

35. Un compuesto según la reivindicación 34 en el que el cáncer es cánceres anogenitales, cánceres de cabeza y cuello, y cánceres de piel.

36. Un compuesto según la reivindicación 35 en el que los cánceres anogenitales son cáncer cervical, anal y perianal, vulvar, vaginal, y de pene; los cánceres de cabeza y cuello son cánceres de esófago y de la región faríngea oral; y los cánceres de piel son carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.

37. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de virus oncogénicos, incluyendo adenovirus, retrovirus, la familia papovavirus, incluyendo virus de polioma y virus de papiloma.

38. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y dolencias debidas a infección por HPV.

39. Uso de un compuesto según la reivindicación 38 en el que la dolencia o enfermedad son verrugas, verrugas genitales, displasia cervical, papilomatosis respiratoria recurrente, o cánceres asociados a infección por papilomavirus.