

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 782**

51 Int. Cl.:
C07D 209/88 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05850906 .8**
96 Fecha de presentación: **22.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1833791**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE 2,3,4,9-TETRAHIDRO-1H-CARBAZOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR CRTH2.**

30 Prioridad:
27.12.2004 WO PCT/EP2004/014719

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

73 Titular/es:
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:
**FECHER, Anja;
FRETZ, Heinz y
RIEDERER, Markus**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 782 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2,3,4,9-tetrahydro-1h-carbazol como antagonistas del receptor CRTH2

Campo de la invención:

5 La presente invención se refiere a compuestos de 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol de la fórmula I y a su uso como potentes antagonistas de la "molécula homóloga al receptor quimiocaptador expresada en las células Th2" (de aquí en adelante llamada CRTH2) en el tratamiento de enfermedades causadas por la prostaglandina, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a los procesos para su preparación. En particular, un compuesto de la Fórmula I puede ser usado en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cuadros alérgico-inmunes, tanto crónicos como agudos, que comprenden asma alérgica, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoidea, nefritis alérgica, conjuntivitis, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, cuadros sistémicos de las células mástil, shock anafiláctico, urticaria, eczema, picazón, inflamación, lesiones isquémicas y de irrigación, problemas cerebrovasculares, pleuritis, colitis ulcerante, enfermedades relacionadas con eosinófilos, tal como Síndrome de Churg-Strauss y sinusitis, y enfermedades relacionadas con basófilos, tales como leucemia basófila y leucocitosis basófila, en seres humanos y otros mamíferos.

Antecedentes de la invención

La exposición a alérgenos genera una respuesta compleja, que da como resultado una cascada de efectos que involucran a numerosos agentes que comprenden distintos tipos de células como neutrófilos, monocitos, eosinófilos, células mástil y células asistente T (Th) así como citocinas y quimiocinas. Por ejemplo, las células Th2 regulan las respuestas alérgicas mediante la producción de citocinas Th2, tales como interleukin (IL)-4, IL-5 e IL-13. Entre los eventos disparados por dichos agentes se encuentra la diferenciación celular Th2, la síntesis de inmunoglobulina (Ig)E, el crecimiento y la diferenciación de las células mástil, la regulación de la expresión de CD23, la diferenciación, el reclutamiento, la migración y la activación de las células efectoras, tales como eosinófilos y basófilos así como la preparación para su prolongada supervivencia. Las respuestas alérgicas o inmunes debido a la liberación sostenida de los agentes anteriormente mencionados puede derivar, si no se las trata, en enfermedades inflamatorias graves con daño de órganos terminales, hiper-sensibilidad, permeabilidad vascular potenciada, edema, hiper-secreción mucosa, hiperactividad de las vías aéreas, y broncoconstricción.

La prostaglandina D2 (PGD2), la histamina, cisteinil leucotrienos (CysLTs) y tromboxan A2 (TxA2) son quimiocinas consideradas las principales causantes proinflamatorias en las respuestas alérgicas. El PGD2 es un metabolito de ciclooxigenasa principal de ácido arachidónico y se desprende en grandes cantidades de las células mástil activadas durante los ataques alérgicos.

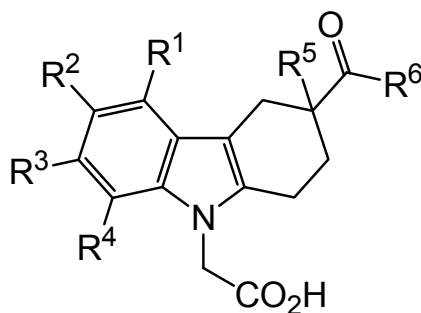
Se sabe que el PGD2 activa el receptor tromboxan A2 (TP), el receptor PGD2 (DP1) y el recientemente identificado receptor (CRTH2 o DP2) "molécula homóloga al receptor quimiocaptador expresada en las células Th2" acoplada a la proteína G. Los receptores CRTH2 se expresan en las células Th2, eosinófilos y basófilos. La PGD2 induce la migración y la activación de estas células vía la activación del receptor CRTH2.

Se ha usado una pléthora de medicamentos, tales como anti-histamínicos, agonistas β_2 , modificadores de leucotrienos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inmunosupresores y anticuerpos anti-IgE monoclonales para tratar los síntomas en los cuadros de alergia. Los corticoesteroides siguen siendo el medicamento más efectivo en el tratamiento de los cuadros inducidos por alérgenos, a pesar de los graves efectos colaterales que limitan su dosificación debido a la inhibición no específica de la transcripción de varias citocinas y quimiocinas. Tales medicamentos no curan la enfermedad y los síntomas debilitados pueden reaparecer muy pronto, luego de dar por terminado el tratamiento. En consecuencia, existe todavía una gran necesidad de encontrar nuevas modalidades para tratar y/o prevenir las respuestas alérgicas impidiendo la invasión de tejido por las células efectoras inducida específicamente por quimiocaptadores, por ejemplo inducida por PGD2. Por lo tanto, los antagonistas que bloquean la vinculación del receptor CRTH2 con la PGD2 podrían resultar útiles en el tratamiento de cuadros de alergia.

Hasta ahora, existen muy pocos compuestos que tengan actividad antagonista de CRTH2 publicados en la literatura de patentes. En la Memoria de la Patente Británica No. 2388540 Bayer AG reivindica el uso de Ramatroban (ácido (3R)-3-(4-fluorobenzen-sulfonamida)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-9-propiónico) para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica. Se ha informado sobre la biodisponibilidad oral del Ramatroban y su capacidad para inhibir in vitro la migración de los eosinófilos inducida por la prostaglandina D2 en el "Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics" (Diario de Farmacología y Terapéutica Experimental), 2003, 305(1), 347-352.

Descripción de la invención:

55 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol de la fórmula I:



I

5 en la que
 R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo (especialmente metilo o isopropilo), alcoxi (especialmente metoxi), halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, o formilo; preferiblemente hidrógeno, alquilo (especialmente metilo o isopropilo), alcoxi (especialmente metoxi), halógeno, nitro, ciano, o trifluorometilo; preferiblemente R¹ representa hidrógeno;

10 R⁵ representa hidrógeno, alquilo, o -CF₃; preferiblemente hidrógeno o alquilo, tal como especialmente hidrógeno, metilo, etilo, o n-propilo;

R⁶ representa alcoxi, arilalcoxi, o -NR⁷R⁸; especialmente fenilalcoxi o -NR⁷R⁸, más preferiblemente -NR⁷R⁸;

15 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo, ciano-alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, fenilcarbonilo, cicloalquilo, piridil-alquilo (especialmente piridil-etilo), tienil-alquilo (especialmente tienil-metilo), furanil-alquilo, o imidazolil-alquilo; o

R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un sistema heterocíclico anular de 5, 6, 7 u 8 miembros con uno a tres heteroátomos que son seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (especialmente 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno) y dicho sistema anular está opcionalmente sustituido con (i) uno o dos anillos benceno enlazados, dichos anillos benceno están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 (especialmente metoxi), halógeno, -CF₃, y -OCF₃; (ii) un anillo fenil no sustituido; (iii) un anillo fenil mono- o di- sustituido, en la que los sustituyentes son independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, y -OCF₃; o (iv) fenilalquilo en la que la porción alquilo está sustituida por fenilo, tal como especialmente bencidrilo;

25 y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, mezclas de enantiómeros y diastereómeros tales como racematos diastereoméricos, meso formas, e isómeros geométricos; así como solvatos y formas morfológicas, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula I son antagonistas del receptor CRTH2 y pueden ser usados para la prevención y/o el tratamiento de problemas alérgico-inmunes tanto crónicos como agudos que comprenden asma alérgica, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoidea, nefritis alérgica, conjuntivitis, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, cuadros sistémicos de las células mástil, shock anafiláctico, urticaria, eczema, picazón, inflamación, lesiones isquémicas y de irrigación, problemas cerebrovasculares, pleuritis, colitis ulcerante, enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden Síndrome de Churg-Strauss y sinusitis, y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila, leucocitosis basofílica, en seres humanos y otros mamíferos. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, en la que

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, o formilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo, o -CF₃;

40 R⁶ representa alcoxi; arilalcoxi; arilalcoxi mono-, di-, o tri-sustituido, sustituido independientemente en la porción arilo con halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, -OCF₃; o -NR⁷R⁸;

45 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno; alquilo; ciano-alquilo; alquenilo; arilo; arilo mono-, di-, o tri-sustituido, sustituido independientemente en la porción arilo con halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, -OCF₃; arilalquilo; arilalquilo mono-, di-, o tri- sustituido, sustituido independientemente en la porción arilo con halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, -OCF₃; fenilcarbonilo; fenil alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi en el anillo fenilo; cicloalquilo; piridil-alquilo; tienil-alquilo; furanil-alquilo; o imidazolil-alquilo; o

50 R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un sistema heterocíclico anular de 5, 6, 7 u 8 miembros con uno a tres heteroátomos que son seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y dicho sistema anular está opcionalmente sustituido con (i) uno o dos anillos benceno enlazados, dichos anillos benceno están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno, -CF₃, -OCF₃; (ii) un anillo fenil no sustituido; o (iii) un anillo fenil mono- o di- sustituido, sustituido con halógeno, alquilo

C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, o -OCF₃.

En una realización preferida, R¹, R², R³ y R⁴ representan alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano o trifluorometilo. En una realización particularmente preferida, R¹, R², R³ y R⁴ son seleccionados del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 En otra realización preferida, R⁷ representa hidrógeno, alqueno, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, o heteroarilalquilo; y R⁸ representa arilo; arilalquilo; o heteroarilalquilo.

En otra realización más preferida, R⁷ representa alqueno, alquilo, aril-alquilo C1-C4, cicloalquilo, tienil- alquilo C1-C4, furanil- alquilo C1-C4, piridil- alquilo C1-C4, o imidazolil- alquilo C1-C4; y R⁸ representa hidrógeno, arilo, aril alquilo C1-C4, furanil- alquilo C1-C4, piridil- alquilo C1-C4, o tienil-alquilo C1-C4.

- 10 En una realización particularmente preferida, R⁷ representa hidrógeno, alilo, 2-ciano-etilo, metilo, butilo, etilo, isopropilo, bencilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, fenilpropilo, ciclohexilo, o tiofen-3-ilmetilo; y R⁸ representa fenilo, 2-bencil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-bencil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-metoxi-bifenil-3-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, bencilo, difenilmetilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 2-piridin-2-il-etilo, 4-
15 fenil-bencilo, 3,4-dicloro-bencilo, 2,4-dicloro-bencilo, difluorometoxi-bencilo, 2-cloro-bencilo, 4-cloro-bencilo, 2-metilsulfanil-bencilo, 2-fluor-bencilo, 3-fluor-bencilo, 4-fluor-bencilo, 2-trifluorometil-bencilo, 3-trifluorometil-bencilo, 2,4-difluor-bencilo, 2,5-difluor-bencilo, 2,6-difluor-bencilo, 3,5-difluor-bencilo, 4-cloro-2-fluor-bencilo, (2-fluor-fenil)-etilo, (3-fluor-fenil)-etilo, (4-fluor-fenil)-etilo, (4-cloro-fenil)-etilo, (2,6-dicloro-fenil)-etilo, naftalen-1-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, indan-2-ilo, o 2,2-difenil-etilo.

- 20 En una realización particular, R⁷ representa hidrógeno, alilo, 2-ciano-etilo, butilo, etilo, isopropilo, 3-fenilpropilo, bencilo, fenil-etilo, ciclohexilo, o tiofen-3-ilmetilo; y R⁸ representa 2-bencil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-bencil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-metoxi-bifenil-3-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, (R)-1-fenil-etilo, (S)-1-fenil-etilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, bencilo, difenilmetilo, fenil-etilo, o 2-piridin-2-il-etilo.

- 25 En otra realización, R⁷ representa alilo, 2-ciano-etilo, butilo, etilo, isopropilo, 3-fenilpropilo, bencilo, fenil-etilo, ciclohexilo, o tiofen-3-ilmetilo; y R⁸ representa 2-bencil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-bencil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-metoxi-bifenil-3-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, (R)-1-fenil-etilo, (S)-1-fenil-etilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, bencilo, difenilmetilo, fenil-etilo, o 2-piridin-2-il-etilo; o

- 30 R⁸ representa hidrógeno, arilo; aril-alquilo C1-C4, furanil-alquilo C1-C4, piridil-alquilo C1-C4, o tienil-alquilo C1-C4.
En otra realización preferida, R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un anillo dihidro-dibenzo[b,f]azocina, dihidro-indol, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, o dibenzoacepina. En particular se prefiere 11,12-dihidro-6H-dibenzo[b,f]azocin-5-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 4-(4-fluor-fenil)-piperacín-1-ilo, 6,11-dihidro-dibenzo[b,e]acepin-5-ilo, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-
35 isoquinolin-2-ilo, 7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, y dibenzo[b,f]acepin-5-ilo. En otra realización particularmente preferida, R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman 11,12-dihidro-6H-dibenzo[b,f]azocin-5-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 4-(4-fluor-fenil)-piperacín-1-ilo, 6,11-dihidro-dibenzo[b,e]acepin-5-ilo, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, dibenzo[b,f]acepin-5-ilo, 1H,3H-benzo[d,e]isoquinolin-2-ilo, 4-bencidril-piperacín-1-ilo, o azocan-1-ilo.

- 40 En otra realización preferida, R⁶ representa alcoxi C₁-C₄ o aril alcoxi C₁-C₄, en particular (R)-1-fenil-etiloxi o benciloxi.

- 45 La presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula I en la que los significados de uno o más de los sustituyentes y símbolos definidos para la Fórmula I, o una realización de Fórmula I, son reemplazados por sus significados preferidos como se los definió en la presente, tales como aquéllos definidos anteriormente.

- En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, o trifluorometilo; preferiblemente R¹ representa hidrógeno;

- 50 R⁵ representa hidrógeno o alquilo;
R⁶ representa fenilalcoxi o -NR⁷R⁸;
R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno; alquilo; ciano-alquilo; alqueno; fenilo opcionalmente mono-sustituido por halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, fenilalquilo o fenilcarbonilo; fenilo, di-sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado entre halógeno, alcoxi y fenilo; fenilalquilo opcionalmente sustituido en la porción alquilo por fenilo u opcionalmente sustituido en el anillo fenilo por metilendioxi; fenilalquilo que está di-sustituido por halógeno o mono-sustituido por halógeno, -CF₃, -OCHF₂, alquilo o alquilsulfanilo; naftilo; naftil-alquilo;
55 cicloalquilo, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo, que está opcionalmente sustituido con un anillo benceno enlazado; piridil-alquilo; o tienil-alquilo; o
R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un sistema heterocíclico anular de 5, 6, 7 u 8

miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y dicho sistema anular está opcionalmente sustituido con (i) uno o dos anillos benceno enlazados, dichos anillos benceno están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi y $-CF_3$; (ii) un anillo fenilo mono-sustituido, sustituido con halógeno; o (iii) fenilalquilo, en la que la porción alquilo está sustituida con fenilo.

5 Los nuevos compuestos especialmente preferidos de la presente invención incluyen:

ácido [3-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-metil-3-(feniltiofen-3-ilmetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 10 ácido [3-(bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[(4-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]acepin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[fenil(3-fenilpropil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 15 ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[(3,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(alil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y
 ácido [3-[metil-(2-trifluorometil-fenil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético.

20 Nuevos compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen:

ácido [3-(metil-fenil-carbamoil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-metil-3-(metil-o-tolil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(2-bencil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(dibenzo[b,f]acepin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 25 ácido [3-(etil-naftalen-1-il-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-metil-3-[fenil(3-fenilpropil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(etil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(feniltiofen-3-ilmetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 30 ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencil-fenetil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(ciclohexil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 35 ácido [3-(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-metil-3-(fenetil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(2-metoxi-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(alil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencil-fenetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 40 ácido [3-(fenetil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(metil-o-tolil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(metil-fenil-carbamoil)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 45 ácido [3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[(4-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(4-metoxi-bifenil-3-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [7-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 50 ácido [6-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido ((R)-3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(isopropil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 55 ácido [3-[(3,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencidril-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [6-ciano-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(2-bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 60 ácido [6-isopropil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [6-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(11,12-dihidro-6H-dibenzo[b,f]azocin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(metil-fenetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

- ácido [6-bromo-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(3-benzoil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido (3-dibencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
 5 ácido [3-(etil-naftalen-1-il-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[(3-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido (3-fenil-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
 ácido [3-(isopropil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 10 ácido (3-difenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
 ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(5-cloro-2-metoxi-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(butil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-[(etil-(4-trifluormetoxi-fenil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 15 ácido (3-metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y
 ácido [6-yodo-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético.
 Nuevos compuestos preferidos de la presente invención incluyen:
 ácido [6-metoxi-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 (R)-1-fenil-etil éster de ácido 9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico;
 20 ácido [(S)-3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-5-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [8-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 bencil éster de ácido 9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico;
 ácido [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 25 ácido [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 25 ácido [3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y
 ácido [3-(ciclohexil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético.

Nuevos compuestos, mucho más preferidos, de la presente invención incluyen además:

- ácido [3-bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 30 ácido [3-bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencil-fenetil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 35 ácido [3-(azocan-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido (3-fenil-carbamoil-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
 ácido [3-(metil-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y
 ácido [6-fluor-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperacin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético.
 Nuevos compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen:
 40 ácido [3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-bencil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 45 ácido [3-bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 45 ácido [3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

- ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-etil-3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-etil-3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-cloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 5 ácido [3-(bencil-fenetil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-metil-3-(2-metilsulfanil-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-etil-3-fenil-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido {3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-etil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 10 ácido [3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-metil-3-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-[bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-butyl-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 15 ácido [3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[bencil-(4-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 20 ácido [3-(2-difluormetoxi-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-etil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-metil-3-fenil-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-etil-3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 25 ácido [3-(4-cloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y
- ácido (3-{bencil-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-carbamoil}-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético.
- Nuevos compuestos preferidos de la presente invención incluyen:
- ácido [3-metil-3-(4-pentil-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(4-cloro-2-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 30 ácido [3-(azocan-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-fluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-[bencil-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-(2,4-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 35 ácido [3-(bencilril-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {8-cloro-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [8-cloro-3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

- ácido [3-(2,6-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[bencil-(3-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 5 ácido {3-[bencil-(3-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(4-fluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-{bencil-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-carbamoil}-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 10 ácido {3-[bencil-(3,5-difluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido (3-{bencil-[2-(2-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil}-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido {3-[bencil-(2-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido {3-[bencil-(4-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético; y
- ácido [3-(1H,3H-benzo[d,e]isoquinolin-2-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético.
- 15 Otros nuevos compuestos preferidos de la presente invención incluyen:
- ácido {3-[bencil-(2,5-difluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido {3-[bencil-(3-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido {3-metil-3-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido {3-[bencil-(3,5-difluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- 20 ácido [3-(bencil-metil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-{bencil-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-carbamoil}-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido (3-{bencil-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-carbamoil}-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [8-cloro-3-(2,2-difenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[bencil-(3-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- 25 ácido [3-(4-bencidril-piperacin-1-carbonil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[bencil-(4-cloro-2-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-{bencil-[2-(3-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil}-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- 30 ácido (3-{bencil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilo]-carbamoil}-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido {3-[bencil-(2-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido {3-[bencil-(2,5-difluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [8-cloro-3-(indan-2-il-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-{bencil-[2-(2-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil}-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- 35 ácido [6-fluor-3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-fluor-3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-cianometil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(2,3-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y

ácido [7-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético.

A menos que se indique explícitamente lo contrario, los términos y nombres generales usados hasta aquí y de aquí en más tienen, dentro del contexto de esta publicación, preferentemente los siguientes significados:

5 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alifático saturado que incluye una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo que contiene 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, o sea alquilo C1-C4. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre alquenilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilendioxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, arilo, arilalquenilo, arilalquiloxi, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, heterociclilo, hidroxilo, mercapto, y nitro, ligado a cualquier átomo de carbono de la porción alquilo. Si no se indica explícitamente lo contrario, el término "alquilo" preferiblemente se refiere a un grupo alquilo no sustituido. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, tert-butilo, iso-butilo (o 2-metilpropilo), ciclopropilmetilo, n-pentilo, iso-pentilo, iso-amilo, n-amilo, n-hexilo, n-heptilo, y n-octilo.

10 El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo que contiene 2 a 7, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono con por lo menos un doble enlace carbono-carbono ($R_aR_bC=CR_cR_d$). R_a - R_d se refiere a sustituyentes, cada uno individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, y alcoxialquilo, preferiblemente hidrógeno y alquilo. Ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, y 5-hexenilo, especialmente 2-propenilo.

15 El término "alquilendioxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo $-O(CH_2)_nO-$, en la que n es preferiblemente 1 o 2, y en la que los átomos de oxígeno están ligados a dos átomos de carbono adyacentes de la porción molecular madre, preferiblemente los dos átomos de carbono adyacentes de un anillo fenilo. Ejemplos representativos de alquilendioxi incluyen, pero no se limitan a, metilendioxi y etilendioxi.

20 El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo que contiene 2 a 7 átomos de carbono con por lo menos un triple enlace carbono-carbono ($R_a-C\equiv C-R_b$), R_a y R_b se refieren a sustituyentes, cada uno individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcoxi, y alcoxialquilo, preferiblemente hidrógeno y alquilo. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 3-butinilo, y 2-pentinilo.

25 El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono ligados a la porción molecular madre a través de un puente de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi, especialmente metoxi.

30 El término "alcoxialquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alcoxi ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, tert-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

35 El término "alcoxycarbonilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alcoxi ligado a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo. Ejemplos representativos de alcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y tert-butoxycarbonilo.

40 El término "alcoxycarbonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alcoxycarbonilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de alcoxycarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilmetilo, metoxycarbonilpropilo, etoxycarbonilbutilo, y 2-tert-butoxycarboniletilo.

45 El término "alquilcarbonilo" o "acilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

50 El término "alquilcarbonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilcarbonilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilcarbonilo ligado a la porción molecular madre a través de un puente de oxígeno. Ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi, y tert-butilcarboniloxi.

5 El término "alquilsulfínilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo sulfínilo. Ejemplos representativos de alquilsulfínilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfínilo y etilsulfínilo.

El término "alquilsulfínalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilsulfínilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de alquilsulfínalquilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfínilmetilo y etilsulfínilmetilo.

10 El término "alquilsulfonilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo sulfonilo. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

15 El término "alquilsulfonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilsulfonilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de alquilsulfonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo.

El término "alquiltio" (sinónimo "alquilsulfanilo"), tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo tio. Ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, tert-butiltio, y hexiltio.

20 El término "alquiltioalquilo" (sinónimo "alquilsulfanilalquilo"), tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquiltio ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metiltiometilo y 2-(etiltio)etilo.

25 El término "amino", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo $-NR_eR_f$, en la que R_e y R_f son sustituyentes, cada uno individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, acilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, carbamoilo, ureido, formilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, y otros. Ejemplos representativos de amino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, etilamino, y bencil-(metil)amino.

30 El término "aminoalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo amino ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, 2-(amino)etilo, bencil-(metil)aminometilo, y dimetilaminometilo.

El término "aminocarbonilo" o "carbamoilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo amino ligado a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo. Ejemplos representativos de aminocarbonilo incluyen, pero no se limitan a, dimetilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, y etilaminocarbonilo.

35 El término "aminocarbonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo aminocarbonilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de aminocarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-amino-2-oxoetilo, 2-(bencilamino)-2-oxoetilo, 2-(metilamino)-2-oxoetilo, 4-amino-4-oxobutilo, y 4-(dimetilamino)-4-oxobutilo.

40 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo carbocíclico que tiene por lo menos un anillo aromático, por ejemplo fenilo o bifenilo, especialmente fenilo, o sistemas anulares condensados múltiples, en los que por lo menos un anillo es aromático, por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, y fluorenilo, especialmente 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo o indanilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, individual e independientemente seleccionados entre alquenilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilendioxi (especialmente metilendioxi), alquilsulfínilo, alquilsulfínalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinitio, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, arilsulfínilo, arilsulfínalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, ariltio, ariltioalquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, y otros, así como también arilcarbonilo, especialmente fenilcarbonilo.

55 Si R^7 y/o R^8 representan "arilo", este término preferiblemente representa un fenilo o naftilo, preferiblemente un radical fenilo, estando dichos radicales opcionalmente mono-sustituidos con halógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, fenilalquilo o fenilcarbonilo; o di-sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado entre halógeno, alcoxi y fenilo; y más preferiblemente representa fenilo opcionalmente mono-sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, fenilalquilo o fenilcarbonilo; fenilo, di-sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado entre halógeno, alcoxi y fenilo; o naftilo.

El término "arilalqueno", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo arilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alqueno. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido, especialmente como se definió anteriormente para el grupo arilo. Ejemplos representativos de arilalqueno incluyen, pero no se limitan a, 2-fenileteno, 3-fenilpropeno-2-ilo, y 2-naft-2-ileteno.

5 El término "arilalcoxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo arilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alcoxi. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido, especialmente como se definió anteriormente para el grupo arilo. Ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-feniletoksi, 5-fenilpentiloksi, y 3-naft-2-ilpropoksi. Si R⁶ es "arilalcoxi", este término preferiblemente representa benciloksi o 1-feniletoksi.

10 El término "arilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo arilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido, especialmente como se definió anteriormente para el grupo arilo. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil-etilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo, tal como especialmente bencilo, fenil-etilo, fenilpropilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, difenilmetilo, 4-fenil-bencilo, 3,4-dicloro-bencilo, 2,4-dicloro-bencilo, difluormetoxi-bencilo, 2-cloro-bencilo, 4-cloro-bencilo, 2-metilsulfanil-bencilo, 2-fluor-bencilo, 3-fluor-bencilo, 4-fluor-bencilo, 2-trifluormetil-bencilo, 3-trifluormetil-bencilo, 2,4-difluor-bencilo, 2,5-difluor-bencilo, 2,6-difluor-bencilo, 3,5-difluor-bencilo, 4-cloro-2-fluor-bencilo, (2-fluor-fenil)-etilo, (3-fluor-fenil)-etilo, (4-fluor-fenil)-etilo, (4-cloro-fenil)-etilo, (2,6-dicloro-fenil)-etilo, naftalen-1-ilmetilo, y 2,2-difenil-etilo.

20 Si R⁷ y/o R⁸ representan "arilalquilo", este término preferiblemente representa fenilalquilo opcionalmente sustituido en la porción alquilo con fenilo u opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con metilendioxi; fenilalquilo que está disustituido con halógeno o mono-sustituido con halógeno, -CF₃, -OCHF₂, alquilo o alquilsulfanilo; o naftil-alquilo.

25 El término "ariloxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo arilo ligado a la porción molecular madre a través de un puente de oxígeno. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido, especialmente como se definió anteriormente para el grupo arilo. Ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, y 3,4-dimetoxifenoxi.

El término "carbamoilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -C(O)NR_eR_f. R_e y R_f son sustituyentes, cada uno individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, arilalquilo, y otros.

30 De manera similar, el término "tiocarbamoilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -C(S)NR_eR_f.

El término "carbonilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -C(O)-.

35 El término "carboxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -CO₂H.

El término "carboxialquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo carboxi ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero no se limitan a, carboximetilo, 2-carboxietilo, y 3-carboxipropilo.

40 El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -C≡N.

El término "cianoalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un ciano ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo, especialmente 2-cianoetilo.

45 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a una porción de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno individual e independientemente seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilendioxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, ariltio, ariltioalquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, halalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, y otros. Ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo, especialmente ciclopentilo y ciclohexilo. En los grupos cicloalquilo policíclicos uno de los anillos distales puede ser aromático, por ejemplo, 1-indanilo, 2-indanilo, tetrahidronaftilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilo, y otros.

55

Si R^7 y/o R^8 representa "ciclalquilo", este término preferiblemente representa un radical ciclopentilo o ciclohexilo, dichos radicales, especialmente el radical ciclohexilo, estando opcionalmente sustituidos con un anillo benceno enlazado.

5 Los términos "cicloalqueno" y "cicloalquino", tal como se utilizan aquí, solos o en una combinación cualquiera, se refieren a porciones de hidrocarburo cíclico no saturado que contiene por lo menos un enlace carbono-carbono doble o triple, respectivamente. Dichas porciones pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más grupos como se explicó anteriormente para los ciclogrupos alquilo.

El término "formilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -C(O)H.

10 El término "formilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo formilo, ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de formilalquilo incluyen, pero no se limitan a, formilmetilo y 2-formiletilo.

El término "halo" o "halógeno", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a flúor, bromo, cloro, y yodo.

15 El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilo que tiene por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de halógeno. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoretilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

20 El término "halalcoxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alcoxi que tiene por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de halógeno. Ejemplos representativos de halalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2-fluoretotoxi, trifluorometoxi, y pentafluoretotoxi.

25 El término "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene hasta 15 átomos anulares, siendo por lo menos uno de estos un heteroátomo, preferiblemente uno a tres heteroátomos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El sistema anular puede estar saturado, parcialmente no saturado, no saturado o aromático, mono- o bicíclico. Ejemplos representativos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tienilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, bencimidazolilo, ftalacinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y quinazolinilo. Las porciones heterociclilo definidas pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más grupos, cada uno individual e independientemente seleccionado entre alqueno, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilendioxi, alquilsulfino, alquilsulfinalalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilalquilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, (diaril)alquilcarbonilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, arilsulfino, arilsulfinalalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, ariltio, ariltioalquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, ciclalquilalquilcarbonilo, formilo, formilalquilo, halógeno, halalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, y otros.

35 Si R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un sistema heterocíclico anular de 5, 6, 7 u 8 miembros, este sistema anular puede estar saturado, parcialmente saturado o no saturado, preferiblemente saturado o parcialmente saturado (parcialmente saturado significa preferiblemente que hay un doble enlace presente), y preferiblemente contiene uno o dos heteroátomos anulares seleccionados entre nitrógeno, y dicho sistema anular está opcionalmente sustituido como se definió para la Fórmula I. Preferiblemente el sistema anular está opcionalmente sustituido con (i) uno o dos anillos benceno enlazados, dichos anillos benceno están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi y $-CF_3$; (ii) un anillo fenilo mono-sustituido, sustituido con halógeno; o (iii) fenilalquilo, en la que la porción alquilo está sustituida con fenilo.

50 El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, es un caso especial de heterociclilo y se refiere a un sistema anular aromático mono- o bicíclico o policíclico, en el que por lo menos un anillo heterocíclico es aromático.

El término "heterociclilo saturado" es otro caso especial de "heterociclilo" y se refiere a anillos saturados como se definió anteriormente para "heterociclilo".

55 El término "heterociclilalqueno", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo heterociclilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alqueno. Ejemplos

representativos de heterociclilalquenilo incluyen, pero no se limitan a, 2-pirid-3-iletlenilo, 3-quinolin-3-ilpropen-2-ilo, y 5-pirid-4-ilpenten-4-ilo.

5 El término "heterociclilalcoxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo heterociclilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alcoxi. Ejemplos representativos de heterociclilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-pirid-3-iletoxi, 3-quinolin-3-ilpropoxi, y 5-pirid-4-ilpentiloxi

El término "heterociclilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo heterociclilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo. Ejemplos representativos de heterociclilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-pirid-3-ilmetilo y 2-pirimidin-2-ilpropilo.

10 El término "heterocicliloxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo heterociclilo ligado a la porción molecular madre a través de un grupo oxo. Ejemplos representativos de heterocicliloxi incluyen, pero no se limitan a, pirid-3-iloxi y quinolin-3-iloxi.

El término "hidroxi" o "hidroxilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -OH.

15 El término "hidroxialquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo alquilo que tiene por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado por un grupo hidroxi. Ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, y 2-etil-4-hidroxihexilo.

20 El término "nitro", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "oxo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo =O.

El término "oxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -O-.

25 Los términos "mercapto" y "tiol", tal como se los utiliza aquí, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a un grupo -SH.

Los términos "tio" (sinónimo "sulfanilo"), "sulfino" y "sulfonilo", tal como se utilizan aquí, solos o en una combinación cualquiera, se refieren a un grupo -S(O)_n con n = 0, 1 y 2, respectivamente.

30 Dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, se incluyen compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden existir y ser aislados en formas isoméricas, que incluyen cis- o trans-isómeros o mezclas de los mismos, y tautómeros. Otros compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos, y así pueden generar enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, racematos, diastereómeros puros de enantiómeros, mezclas de diastereómeros, epímeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como configuradas (R)-, (S)- o (R,S), preferiblemente en configuración (R)- o (S)-. Tales isómeros se pueden obtener por procedimientos que están dentro del conocimiento de los expertos en el arte, por ejemplo por síntesis estereoquímicamente controlada usando sintonos quirales o reactivos quirales, o por medio de técnicas de separación clásicas, tales como procedimientos cromatográficos o de cristalización, o por otros procedimientos conocidos en el arte, tales como a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por la formación de sal con un ácido quiral enantioméricamente puro o con una base quiral enantioméricamente pura, o por medio de cromatografía, por ejemplo usando materiales cromatográficos modificados con ligantes quirales. Además, la presente invención se refiere a compuestos que contienen centros de cualquier asimetría geométrica como, por ejemplo, un doble enlace olefínico asimétricamente sustituido, que incluye isómeros geométricos E o Z y mezclas de los mismos. Generalmente, se prefieren los isómeros puros de los compuestos de Fórmula I a las mezclas isoméricas.

45 En la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden ser usados en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas y básicas relativamente no tóxicas, inorgánicas u orgánicas, que conservan las propiedades y la efectividad biológica del compuesto madre, y que no son biológicamente o en cualquier otro sentido, indeseables (véase, por ejemplo Berge y ot., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

55 Ciertos compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales básicos, tales como amino, alquilamino, o arilamino, y, de esa forma, ser capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Estas sales de adición de ácido pueden ser preparadas mediante procedimientos habituales en un solvente adecuado a partir del compuesto madre de Fórmula I, con una cantidad apropiada de un ácido inorgánico, que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, ácido clorídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico; o de un ácido orgánico, que incluye, pero no se limita a, ácido acético, ácido propiónico, ácido

octanoico, ácido decanoico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido bénzoico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, u otros compuestos orgánicos ácidos.

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden, por otra parte, contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por eso, ser capaces de formar sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden convertirse, por la adición de una cantidad apropiada, usualmente en relación estequiométrica, de un reactivo alcalino, tal como hidróxido, carbonato o alcóxido, que contiene el catión apropiado, en el ácido libre en un solvente adecuado. Sales inorgánicas preferidas incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio, sodio, potasio, calcio o
10 magnesio, también sales de zinc y otras. Las sales preferidas, derivadas de bases orgánicas, incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, aminas cíclicas, y resinas básicas con intercambio iónico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina, y otras.

15 Los compuestos de la presente invención que contienen tanto grupos ácidos como básicos también pueden formar sales internas (zwitteriones).

Con el fin de conseguir el aislamiento o la purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inadecuadas, por ejemplo percloratos, picolinatos, picratos, u otros. Con propósitos terapéuticos sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres, siempre que sean aplicables en forma de preparaciones farmacéuticas, y, en consecuencia, éstas son las preferidas.

20 Ciertos compuestos de Fórmula I, que incluyen a sus sales, pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente usado para la cristalización. Pueden presentarse distintas formas cristalinas. La presente invención abarca todas esas formas solvatadas y no solvatadas.

25 Dentro del alcance de la presente invención también se encuentran incluidos ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a productos esterificados, relativamente no tóxicos, del compuesto madre. Estos ésteres pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado los compuestos purificados en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificador adecuado. Los ácidos carboxílicos pueden convertirse en ésteres via tratamiento con un alcohol en presencia de un catalizador. Los hidroxilos que contienen
30 derivados pueden convertirse en ésteres via tratamiento con un agente esterificador tal como los haluros alcanóilos. El término además incluye grupos hidrocarburo inferiores capaces de solvotarse en condiciones fisiológicas, por ejemplo, alquil ésteres, preferiblemente ésteres de metilo, etilo, y propilo, metoximetil éster, metiltiometil éster, pivaloiloximetil éster y otros (véase, por ejemplo Berge y ot., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

35 Los compuestos de la presente invención tienen propiedades útiles, en particular farmacológicamente útiles. Son capaces de antagonizar específicamente el efecto del PGD_2 endógeno en el receptor CRTH2, y puede usarse para la prevención y/o el tratamiento de cuadros alérgico-inmunes tanto crónicos como agudos que comprenden asma alérgica, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoidea, nefritis alérgica, conjuntivitis, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, cuadros sistémicos de las células mástil, shock anafiláctico, urticaria, eczema, picazón, inflamación, lesiones isquémicas y de
40 irrigación, problemas cerebrovasculares, pleuritis, colitis ulcerante, enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden Síndrome de Churg-Strauss y sinusitis, y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila leucocitosis basofílica, en seres humanos y otros mamíferos.

45 Se puede usar un compuesto o una composición farmacéutica de la invención en forma de droga (medicamento) o agente terapéutico para la prevención y/o el tratamiento de problemas alérgico-inmunes tanto crónicos como agudos tales como asma alérgica, rinitis, COPD, dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoidea.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I pueden ser usados como compuestos estándares o de referencia en pruebas o ensayos que involucran la inhibición del receptor CRTH2. Tales compuestos podrían ser comercialmente disponibles para su uso en forma de referencia, estándar o control de calidad, por ejemplo en la investigación farmacéutica cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos relacionados con la actividad de la CRTH2.

50 Como ya se ha mencionado, los compuestos de Fórmula I, o las sales de los mismos, antagonizan la activación de la PGD_2 del receptor CRTH2. El efecto biológico de tales compuestos puede ser demostrado en una variedad de ensayos in vitro, ex vivo e in vivo.

55 La capacidad de los compuestos de Fórmula I para ligarse al receptor CRTH2 puede medirse por procedimientos similares a los descritos en Sawyer N. y ot., Br. J. Pharmacol., 2002, 137, 1163-1172 y por el procedimiento descrito más adelante en la parte experimental.

Con este tipo de ensayo, en los compuestos de prueba de Fórmula I se encuentran valores IC_{50} (o sea las concentraciones a las que se encuentra la inhibición media máxima de la interacción) en el rango de 0,001 a 10 μM ,

preferiblemente valores menores a 1 μM , en particular valores menores a 0,05 μM . En la Tabla 4 se muestran ejemplos de valores IC_{50} , determinados en esta prueba.

Se puede usar un ensayo funcional con células que expresan el receptor CRTH2 humano para detectar cambios en los niveles de la concentración de calcio intracelular siguiendo un tratamiento con el compuesto. Después de la adición del compuesto las células son estimuladas con PGD_2 . En un Lector de Placa de Imagen Fluorescente (FLIPR™, Molecular Devices, Sunnyvale, California) se registró la emisión fluorescente durante ambas adiciones, se exportaron los valores pico de emisión por encima del nivel de base luego de la adición de PGD_2 , normalizados a controles bajos (sin PGD_2) y controles altos (sin compuesto activo). Se usaron los valores relativos de la actividad restante para determinar los valores IC_{50} ubicando en una curva los datos de respuesta a la dosis en un emplazamiento único a una curva sigmoide logística de cuatro parametros de la ecuación $(A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$. La capacidad de los compuestos para inhibir el cambio inducido por PGD_2 de los niveles de calcio intracelular mediante la activación de CRTH2 puede medirse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia o por el procedimiento descrito más adelante en la parte experimental.

Con este ensayo, se obtuvieron valores IC_{50} (o sea la concentración de un compuesto a la cual la actividad restante es del 50 %) en el rango de 0,001 y 10 μM , preferiblemente debajo de 0,5 μM , con los compuestos de prueba de Fórmula I. Ejemplos de valores IC_{50} determinados en esta prueba se muestran más adelante en la Tabla 5.

Los resultados de estos ensayos muestran claramente que la presente invención proporciona antagonistas funcionales del receptor PGD_2 .

En base a los estudios biológicos discutidos anteriormente, un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la invención pueden mostrar eficacia terapéutica contra cuadros alérgico-inmunes crónicos y agudos tales como asma alérgica, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, y artritis reumatoidea.

Se puede administrar un compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo, en forma pura o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, siendo posible una terapia de combinación en forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos escalonados o suministrados independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos. También se puede administrar un compuesto de Fórmula I especialmente para la prevención y/o el tratamiento de cuadros alérgico-inmunes tanto crónicos como agudos en combinación con otras enfermedades inflamatorias. También se puede aplicar terapia de largo plazo como terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son las terapias de prevención, por ejemplo en pacientes de alto riesgo.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I, a su uso terapéutico, en un aspecto más amplio de la invención, también a un tratamiento profiláctico o un procedimiento de tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, a los compuestos para dicho uso y a la preparación de formulaciones farmacéuticas (medicamentos).

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva del ingrediente activo junto con o mezclado con, una cantidad significativa de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables inorgánicos, orgánicos, sólidos o líquidos.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que es adecuada para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano (o a células o líneas celulares derivadas de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, para el tratamiento o, en un aspecto más amplio de la invención, la prevención de (o sea, la profilaxis contra) una enfermedad que responde al bloqueo de la interacción del receptor CRTH2 con PGD_2 , que comprenden una cantidad de un compuesto de Fórmula I o una sal o del mismo, farmacéuticamente aceptables, que es efectiva para dicha inhibición, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquéllas para la administración enteral, tal como la administración nasal, bucal, rectal, dermal o, especialmente oral, y para la administración parenteral, tal como intramuscular, intravenosa o subcutánea, intrasternal, intravitreal, inyección o infusión, a animales de sangre caliente, especialmente seres humanos. Tales composiciones comprenden una dosis efectiva del ingrediente farmacéuticamente activo, solo o junto con una cantidad significativa de un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la especie del animal de sangre caliente, el peso corporal, la edad y las condiciones del individuo, los datos farmacocinéticos del individuo, la enfermedad a ser tratada y el modo de administración.

La dosis a ser administrada a los animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, es preferiblemente desde aproximadamente 3 mg a aproximadamente 3000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg por persona por día, dividida preferiblemente en 1 a 3 dosis individuales que pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño. La cantidad del

compuesto a administrarse lo determinará en general un médico, a la luz de las circunstancias más importantes, que incluyen el cuadro a ser tratado, la vía de administración elegida, el compuesto en cuestión a ser administrado, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas, etcétera. Por ejemplo, los niños usualmente reciben la mitad de la dosis de los adultos.

- 5 Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, preferiblemente desde aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, en formas de dosificación unitaria tales como tabletas recubiertas o no recubiertas, píldoras, ampollas, ampolletas, supositorios, grageas, o cápsulas. Otras formas de dosificación son, por ejemplo, ungüentos, cremas, pastas, emulsiones, espumas, goma de mascar, tinturas, lápiz de labio, gotas, pulverizadores o aerosoles, jarabes o elixires, dispersiones, parches transdérmicos o almohadillas, o via un dispositivo intravitreal que libera el compuesto con capacidad sostenida, y otros. Ejemplos son las cápsulas que contienen desde aproximadamente 0,05 g a aproximadamente 1,0 g de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de maneras conocidas, per se, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulado, recubrimiento, disolución, liofilización o confitura convencionales.

- 15 Las soluciones del ingrediente activo, y también las suspensiones, y especialmente las soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, se usan preferiblemente, si es posible, por ejemplo en el caso de composiciones liofilizadas, que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo manitol, para tales soluciones o suspensiones que deben producirse antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsores, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o buffers y se preparan de manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución o liofilización. Dichas soluciones o suspensiones pueden comprender sustancias que aumentan la viscosidad, tales como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextran, polivinilpirrolidona o gelatina.

- 25 Las suspensiones en aceite comprenden como componente oleoso aceites vegetales, sintéticos o semi-sintéticos de uso habitual en inyecciones. Se pueden nombrar como tales, especialmente los ésteres de ácido graso líquidos que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene desde 8 a 22, especialmente desde 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido arachídico, ácido behénico, o los correspondientes ácidos no saturados, por ejemplo ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúxico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, β -caroteno o 3,5-di-tert-butil-4-hidroxitolueno. El componente alcohol de esos ésteres de ácido graso tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es mono- o poli-hidroxi, por ejemplo mono-, di- o trihidroxi, alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Se mencionan, en consecuencia, los siguientes ejemplos de ésteres de ácido graso: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M2375" (trioleato de polioxietilén glicerol, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados con longitudes de cadena de C8 a C12, Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de castor, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de cacahuete.

- 40 Las composiciones para inyección o infusión se preparan de la manera acostumbrada en condiciones estériles; lo mismo se aplica para la introducción de las composiciones en ampollas o ampolletas y para el sellado de los envases.

- 45 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlas en vehículos plásticos que permitan que los ingredientes activos se dispersen o se liberen en cantidades controladas.

- 50 Vehículos adecuados son especialmente los suplementos, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrógeno fosfato de calcio, y ligantes, tales como pastas de almidón usando por ejemplo almidón de maíz, trigo, arroz o papa, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y/o, si desea, desintegradores, tales como los almidones anteriormente mencionados, y/o almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona de cruzamiento, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son especialmente condicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilén glicol. Los núcleos de gragea se proporcionan con recubiertas adecuadas, opcionalmente entéricas, usándose entre otras, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilén glicol, y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubierta en solventes orgánicos adecuados o, para la preparación de recubiertas entéricas, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tales como ftalato de etilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Las cápsulas son cápsulas con relleno seco hechas de gelatina y cápsulas blandas selladas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de relleno seco pueden

comprender el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo con rellenos, tales como lactosa, ligantes, tales como almidones, y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y si se desea con estabilizadores. En cápsulas blandas el ingrediente activo se encuentra preferiblemente disuelto o suspendido en excipientes oleosos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilén glicoles líquidos, siendo posible también el agregado de agentes estabilizadores y/o antibióticos. Se puede agregar tinturas o pigmentos a la cubierta de las tabletas o grageas o a las camisas de las cápsulas, por ejemplo para facilitar la identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

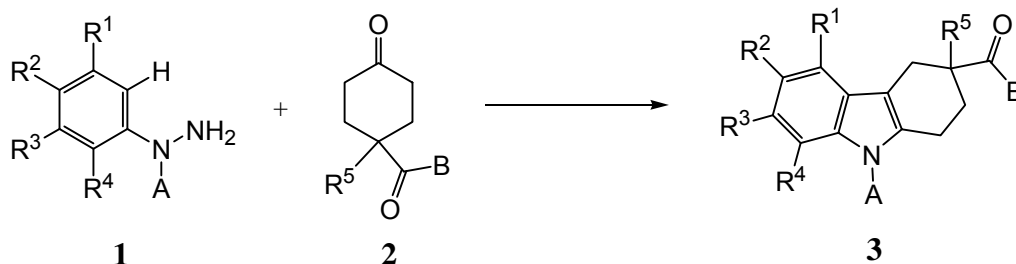
Para la administración parenteral, son especialmente adecuadas las soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones acuosas para inyección que contienen sustancias que aumentan la viscosidad y estabilizadores. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, puede también estar en forma de un liofilizado y transformarse en una solución antes de la administración parenteral por la adición de solventes.

Otro objeto de la invención es un proceso para preparar compuestos de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol de Fórmula I. Los compuestos según la Fórmula I de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones delineada en el Esquema 1 más adelante. Los compuestos obtenidos pueden también convertirse en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de maneras conocidas *per se*.

Los compuestos de la invención pueden ser fabricados por la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos, con lo cual se quiere indicar los procedimientos usados hasta aquí o descritos en la literatura, por ejemplo los descriptos por Larock R. C. en "*Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations*", VCH publishers, 1999.

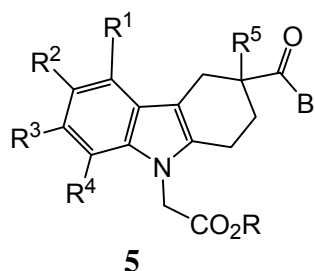
En las reacciones descriptas de aquí en más, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se desea éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo véase Greene T. W. y Wuts P. G. M. en "*Protective groups in organic synthesis*" (Grupos protectores en la síntesis orgánica) Wiley-Interscience (1999).

Generalmente, el paso clave para armar un compuesto de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol de Fórmula I comprende una reacción indol Fischer conocida por aquellos con experiencia (por ejemplo M. H. Block y ot., J. Med. Chem. 2002, 45, 3509-3523). En tal reacción, se condensa una fenilhidracina de Fórmula 1, en la que R¹, R², R³, y R⁴ son como se definió para la Fórmula I, y A representa hidrógeno, CH₂COOH o CH₂COOalquilo, con una ciclohexanona derivada de Fórmula 2, en la que B representa hidroxilo o alcoxi, y R⁵ es como se definió para la Fórmula I, en presencia de un ácido, tal como ácido clorídico, en un solvente tal como etanol, etc., como se ilustra en el Esquema 1.

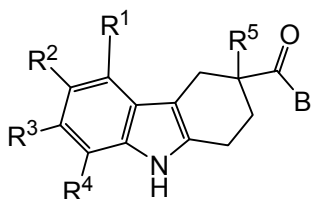


Esquema 1

Un compuesto de Fórmula 5



se obtiene en una reacción de alquilación a partir de un Intermedio de Fórmula 4

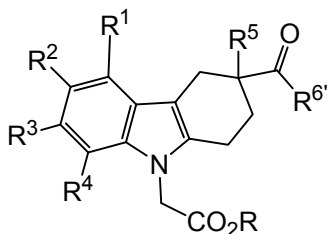


4

- 5 con un reactivo de alquilación de Fórmula $L-CH_2CO_2R$, en la que R representa un grupo alquilo, preferiblemente etilo o tert.-butilo, y L es un grupo de partida, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio, ter-butóxido de potasio u otros, en un solvente adecuado, tal como acetona, tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida.

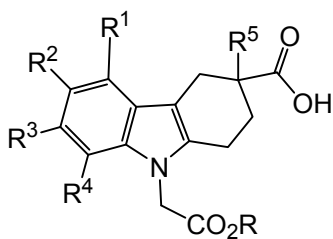
Los grupos de partida adecuados L son los halo, en particular bromo o cloro, mesiloxi o tosiloxi. Preferiblemente, el compuesto de Fórmula $L-CH_2CO_2R$ es bromo-acetato de etilo.

- 10 Un precursor de Fórmula 6



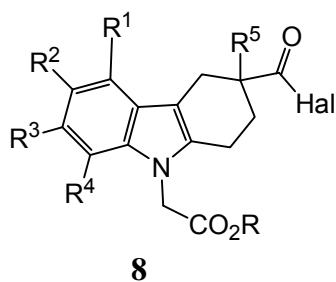
6

- 15 en la que $R^{6'}$ representa $-NR^7R^8$ como se definió anteriormente para Fórmula I, y R representa alquilo, se obtiene por condensación de un Intermedio de Fórmula 7



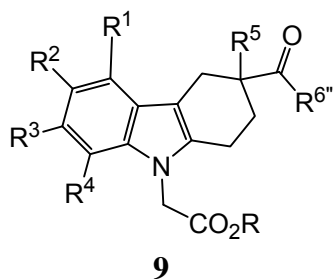
7

- 20 con una amina primaria o secundaria de Fórmula HNR^7R^8 por medio de reactivos de acoplamiento habituales tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y otros, en presencia de una base; o via el correspondiente haluro ácido de Fórmula 8



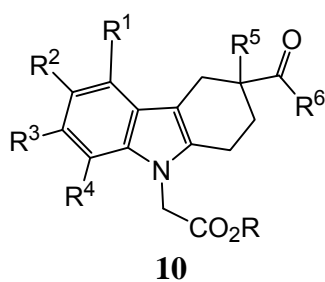
5 en la que Hal representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, en presencia de una base. El haluro ácido se obtiene haciendo reaccionar el ácido correspondiente con un reactivo de halogenación en condiciones que son conocidas por los expertos en el arte, preferiblemente por medio de cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, oxiclورو de fósforo o bis(triclorometil)carbonato.

Un precursor de Fórmula 9



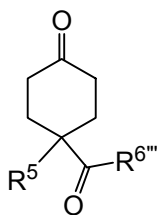
10 en la que R^{6''} representa alcoxi o arilalcoxi, y R representa alquilo, se obtiene por la condensación del correspondiente ácido carboxílico con un reactivo de Fórmula X-R^{6''}, en la que X es un grupo de partida tal como halógeno, en particular cloro o bromo; o alquil- o arilsulfonato, tal como mesilato o tosilato; en presencia de una base.

La hidrólisis del grupo CO₂R en Fórmula 10



20 se realiza usando procedimientos de rutina, por ejemplo por tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de litio acuosos; o ácido trifluoroacético o ácido clorídrico, para dar un compuesto de Fórmula I.

Un precursor de Fórmula 11



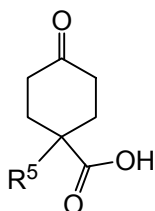
11

5 en la que R^{6'''} representa -NR⁷R⁸ y R⁷ y R⁸ son como se definió anteriormente para la Fórmula I, se obtiene por la condensación del correspondiente ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico con una amina primaria o secundaria de Fórmula HNR⁷R⁸ por medio de un reactivo estándar de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y otros, en presencia de una base; o

10 via el correspondiente haluro, preferiblemente cloruro o bromuro de 4-oxo-ciclohexancarboxílico, en presencia de una base. El haluro ácido se obtiene haciendo reaccionar el correspondiente ácido con un reactivo de halogenación en condiciones conocidas por los expertos en el arte, preferiblemente por medio de cloruro de oxalilo, u oxiclóruo de fósforo, o bis(triclorometil)carbonato.

15 Un precursor de la anterior Fórmula 11, en la que R^{6'''} representa alcoxi, o arilalcoxi, y R representa alquilo, se obtiene por la condensación del correspondiente ácido carboxílico con un reactivo de Fórmula X-R^{6'''}, en la que X es un grupo de partida tal como halógeno, en particular cloro o bromo; o alquil- o arilsulfonato, tal como mesilato o tosilato, respectivamente, en presencia de una base.

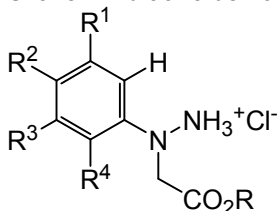
El ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico de Fórmula 12



12

20 en la que R⁵ es alquilo (distinto de hidrógeno), se logra fácilmente por medio de procedimientos conocidos (por ejemplo J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 338-340).

Una fenil hidracina de Fórmula 13



13

25 se prepara en tres etapas de acuerdo con procedimientos conocidos comenzando con la correspondiente anilina: (i) alquilación con un reactivo de alquilación de Fórmula L-CH₂CO₂R, en la que R representa un grupo alquilo, preferiblemente etilo o tert.-butilo, y L es un grupo de partida como se definió anteriormente en la reacción con un compuesto de Fórmula 4, en presencia de una base, tal como etil-diisopropil-amina, carbonato de cesio, hidruo de sodio, ter-butóxido de potasio u otros, en un solvente adecuado, tal como acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano,

dioxano o N,N-dimetilformamida. El "L" adecuado es un grupo de partida tal como halo, en particular bromo o cloro; o mesiloxi o tosiloxi (preferiblemente, el compuesto de Fórmula L-CH₂CO₂R es bromo-acetato de etilo);

(ii) nitrosación por medio de nitrito de sodio, o amilnitrito, en ácido clorhídrico; (iii) y reducción subsecuente con metal de zinc en ácido acético.

5 Son adecuados los solventes orgánicos, que son inertes en las condiciones de reacción elegidas. Solventes preferidos son los éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, 2-metoxi-2-metil-propano, [1,4]dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxi-etano; o alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o tert-butanol; o hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o hidrocarburos derivados de petróleo, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o clorobenceno; o ésteres, tales como etil acetato; o aminas, tales como trietilamina, 4-
10 metil-morfolina, piridina, y otras; así como dimetilsulfóxido, N,N-dimetil-formamida, N-metil-pirrolidona, N,N-dimetil-acetamida, triamida hexametil-fosfórica, acetonitrilo, acetona o nitrometano. También se pueden emplear mezclas de los solventes anteriormente mencionados.

15 Las bases adecuadas usadas en los procesos descritos en la presente pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica. Se prefieren los hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, hidróxidos de metal alcalino-térreo, por ejemplo hidróxido de bario, carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o potasio, carbonato de metal alcalino-térreo, tal como carbonato de calcio, o alcóxido de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como metóxido, etóxido o tert-butóxido de sodio o potasio; o aminas orgánicas, por ejemplo trialkil-(C₁-C₆)-amina, tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina, o aminas heterocíclicas, tales como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina, 2,6-lutidina, 4-dimetilamino-piridina, 1-metil-piperidina o 4-metil-morfolina. Además se pueden utilizar metales alcalinos, tales como sodio, o hidruros del mismo, tal como hidruro de sodio. Las bases anteriormente mencionadas se pueden usar como agentes
20 antácidos.

25 Reactivos de acoplamiento adecuados actúan como reactivos deshidratantes, por ejemplo carbodiimidas, tales como sal de ácido clorhídrico de diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; o compuestos de carbonilo, como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio, como 2-etil-5-fenilisoxazolio-3-sulfonato, así como 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinan-2,4,6-trióxido (PPACA; anhídrido cíclico de ácido propanfosfónico), o alquil cloroformiatos, tales como iso-butil cloroformiato; o (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio-hexafluorofosfato (BOP), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-tetrafluorborato (TBTU), N',N',N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-uronio-hexafluorofosfato (HATU) y otros; o bis(triclorometil)carbonato, o difenilfosforamidato, o cloruro de metansulfonilo; si está indicado en presencia de una base tal como trietilamina, o 4-etil-morfolina, o 4-metil-piperidina, o etil-diisopropil-amina.
30

Las realizaciones en particular de la invención se describen en los siguientes Ejemplos, que sirven para ilustrar la invención con más minuciosidad sin limitar el alcance de la misma en ningún sentido.
35

Parte experimental:

Abreviaturas (tal como se utilizan en la presente):

	AcOH	ácido acético
	BSA	albúmina de Suero Bovino
40	calc.	calculado/a
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	conc.	concentrado/a
	DIEA	etil-diisopropil-amina
45	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDTA	ácido etilendiamintetraacético
	ESI-MS	ionización por electropulverización – espectrometría de masa
50	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ej.	Ejemplo
	FLIPR	Lector de Placa de Imagen Fluorescente
55	g	gramo(s)
	h	hora(s)

	HBSS	Solución Salina Balanceada de Hank
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-piperacín-1-etansulfónico
	H ₂ O	agua
	HCl	ácido clorídrico
5	HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	k	kilo
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
10	KH ₂ PO ₄	dihidrogenofosfato de potasio
	KOtBu	ter-butóxido de potasio
	l	litro(s)
	LC	cromatografía líquida
	μ	micro
	m	mili
15	M	molar
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	mol	mole(s)
	MS	Espectroscopía de Masa
20	N	normalidad de la solución
	NaH	hidruro de sodio
	NaCl	cloruro de sodio
	NaHCO ₃	hidrogenercarbonato de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
25	NaNO ₂	nitrito de sodio
	NaOAc	acetato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	PM	peso molecular
30	ta	temperatura ambiente
	t _R	tiempo de retención
	THF	tetrahidrofurano
	TBME	tert-butilmetiléter
35	TFA	ácido trifluoracético

Química

Comentarios Generales:

40 Todos los solventes y reactivos usados se obtuvieron de firmas comerciales a menos que se indique lo contrario. Los materiales iniciales se obtuvieron de firmas comerciales o se sintetizaron aplicando procedimientos ampliamente conocidos en la literatura.

Las temperaturas se indican en grados Celsius (° C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (ta).

En las mezclas, las relaciones entre partes de solvente o eluyente o mezclas de reactivo en forma líquida se indican como relaciones de volumen (v/v), a menos que se indique lo contrario.

45 Las separaciones quirales preparatorias se realizan en un instrumento HPLC equipado con una bomba binaria Dinox P580 y un Detector de Red de Fotodiodo Dionex PDA-100, usando una columna Daicel Chiralcel OD (20 x 250 mm, 10 μm) en condiciones de elución isocrática (% B) empleando EtOH (eluyente A) y hexano (eluyente B), tiempo de corrida 30 min; proporción de flujo 10 ml/min, detección a 220 nm. Los compuestos se disuelven en EtOH antes de la carga.

50 Los análisis HPLC/MS (LC-1 a LC-4) se realizan en un instrumento HPLC Waters 2795 Alliance, equipado con un Detector de Red de Fotodiodo Waters 996 y un espectrómetro de masa Micromass ZQ™ Waters (ionización por pulverización de electrones), detección a 200-400 nm, o en un sistema Agilent 1100 equipado con una bomba binaria Dionex P580, un Detector de Red de Fotodiodo Dionex PDA-100 y un espectrómetro de masa Finnigan AQA (LC-5).

- LC-1: HPLC analítica en una columna C₁₈ MS Waters Xterra™ (2,1 x 50mm, 5 μm). Gradiente lineal de agua/0,06 % ácido fórmico (a) y acetonitrilo/0,06 % ácido fórmico (b) desde 5 a 95 % B en 2 min; proporción de flujo 0,75 ml/min.
- 5 - LC-2: HPLC analítica en una columna C₁₈ MS Waters Xterra™ (4,6 x 50mm, 5 μm). Gradiente lineal de agua/0,06 % ácido fórmico (a) y acetonitrilo/0,06 % ácido fórmico (b) desde 5 % a 95 % B en 1 min; proporción de flujo 3 ml/min.
- LC-3: HPLC analítica en una columna C₁₈ MS GromSil (2,1 x 50 mm, 5 μm, Waters). Gradiente lineal de agua/0,06 % ácido fórmico (a) y acetonitrilo/0,06 % ácido fórmico (b) desde 5 % a 95 % B en 6 min; proporción de flujo 0,25 ml/min.
- 10 - LC-4: HPLC analítica en una columna Zorbax SB-AQ (4,6 x 50 mm, 5 μm): Gradiente lineal de agua/0,06 % ácido fórmico (a) y acetonitrilo/0,06 % ácido fórmico (b) desde 5 % a 95 % B en 1 min; proporción de flujo 3 ml/min.
- LC-5: HPLC analítica en una columna Zorbax SB-AQ (50 x 4,6 mm, 5 μm): Gradiente lineal de agua/0,04 % ácido trifluoroacético (a) y acetonitrilo (b) desde 5 % a 95 % B en 1 min; proporción de flujo 4,5 ml/min, detección a 210, 220, 230, 254 y 280 nm.
- 15 - LC-6: HPLC analítica quiral realizada en un Instrumento HPLC, equipado con una Bomba binaria Dinoex P580, un Detector de Red de Fotodiodo Dionex PDA-100 y un detector quiral Jasco OR-1590, usando una columna Daicel Chiralcel OD (4,6 x 250 mm, 10 μm) en condiciones de elución isocrática (75 % B) empleando EtOH/0,1 % TFA (eluyente A) y hexano (eluyente B), tiempo de corrida 30 min; proporción de flujo 0,8 ml/min, detección a 210 nm.
- 20 - LC-7: HPLC analítica quiral realizada en un Instrumento HPLC, equipado con una Bomba binaria Dinoex P580, un Detector de Red de Fotodiodo Dionex PDA-100 y un detector quiral Jasco OR-1590, usando una columna IA Daicel ChiralPak (4,6 x 250 mm, 5 μm) en condiciones de elución isocrática (95 % B) empleando EtOH/0,1 % TFA (eluyente A) y hexano (eluyente B), tiempo de corrida 40 min; proporción de flujo 1,0 ml/min, detección a 220 nm.
- 25 - LC-8: HPLC analítica quiral realizada en un Instrumento HPLC, equipado con una Bomba binaria Dinoex P580, un Detector de Red de Fotodiodo Dionex PDA-100, un detector quiral Jasco OR-1590 y un polarímetro, usando una columna IA Daicel ChiralPak (4,6 x 250 mm, 5 mm) en condiciones de elución isocrática (70 % B) empleando EtOH + 1 % TFA (eluyente A) y hexano (eluyente B), tiempo de corrida 20 min; proporción de flujo 0,8 ml/min, detección a 210 nm.
- 30 - LC-9: HPLC analítica quiral realizada en un Instrumento HPLC, equipado con una Bomba binaria Dinoex P580, un Detector de Red de Fotodiodo Dionex PDA-100 y un detector quiral Jasco OR-1590 y un polarímetro, usando una columna IA Daicel ChiralPak (4,6 x 250 mm, 5 mm) en condiciones de elución isocrática (80 % B) empleando EtOH + 1 % TFA (eluyente A) y hexano (eluyente B), tiempo de corrida 20 min; proporción de flujo 0,8 ml/min, detección a 210 nm.

La rotación óptica de los compuestos quirales se midió en un polarímetro Jasco P-1030 en solución etanólica a 20° C.

- 35 Los espectros ¹H RMN se registraron en un espectrómetro FT-RMN Varian Mercury 300VX. Los desvíos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) relativo a las resonancias de protones que resultan de la deutерación incompleta del solvente RMN, por ejemplo para dimetilsulfóxido: δ(H) 2,49 ppm, para cloroformo: δ(H) 7,24 ppm.

Intermedio 1.1:

Acido 9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

- 40 Procedimiento A

a) Acido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

- 45 Se agitó una mezcla de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (4,05 g, 28,5 mmol) y cloridrato de fenilhidracina (4,12 g, 28,5 mmol) en EtOH (200 ml) a reflujo durante 3 h. Entonces, se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en tolueno hirviendo. Se separó por filtración el cloruro de amonio precipitado y se enfrió el filtrado puro a ta. El precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el compuesto del enunciado puro en forma de un sólido blanco (5,16 g). Rendimiento: 84 %. t_R (LC-3) 2,21 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 216,30 [M+H]⁺ (calc. 215,09 para C₁₃H₁₃NO₂). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,01 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,83 (m, 4H); 3,04 (dd, J=14,8 Hz, 4,7 Hz, 1H); 7,02 (m, 2H); 7,19 (d, J=7,2 Hz, 1H); 7,38 (d, J=7,0 Hz, 1H); 7,63 (s a, 1H).

Acido 4-oxo-ciclohexancarboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito por D. Wustrow y ot. (J. Med. Chem. 1998, 41, 760-771), se obtuvo el compuesto del enunciado a partir de 4-oxo-ciclohexancarboxilato de etilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 74 %. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,72 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,17 (m, 2H); 2,32 (m, 2H); 2,64 (m, 1H); 12,2 (s, 1H).

b) Acido 9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

- 5 A una solución agitada de ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,86 mmol) en DMF seca (4 ml) se agregó NaH (0,16 g, 4,1 mmol, 60 % en aceite mineral) en una porción. Después de cesar la evolución del gas, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a ta durante 1 h. Entonces, se agregó bromoacetato de etilo (0,21 ml, 1,9 mmol) y se continuó la agitación hasta el otro día. Se agregó solución saturada de KH₂PO₄ y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 3:1) para dar el compuesto del enunciado puro en forma de un sólido blanquecino (0,34 mg). Rendimiento: 61 %. t_R (LC-3) 2,05 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 324,15 [M+Na]⁺ (calc. 301,13 para C₁₇H₁₉NO₄). RMN de ¹H(DMSO-d₆): 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3H); 1,79 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 2,64 (m, 4H); 2,86 (dd, J=14,3 Hz, 4,8 Hz, 1H); 4,05 (q, J=7,0 Hz, 2H); 4,88 (s, 2H); 6,90 (dd, J=7,6 Hz, 7,0 Hz, 1H); 6,97 (dd, J=7,6 Hz, 7,0 Hz, 1H); 7,23 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,3 (d, J=6,8 Hz, 1H); 12,08 (s, 1H).

Procedimiento B

- 20 Se agitó una mezcla de sal de ácido clorídrico de (N-fenilhidracin)-acetato de etilo (2,3 g, 10 mmol) y ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (1,42 g, 10 mmol) en AcOH glacial (20 ml) a 70° C durante 1 h. Se dejó enfriar la suspensión a ta, se vertió en H₂O y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O y se secó en alto vacío para dar ácido 9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico puro en forma de un sólido blanco (2,85 g). Rendimiento: 93 %.

Intermedio 1.2:

Acido 9-etoxicarbonilmetil-6-fluor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

- 25 Se preparó Intermedio 1.2 de manera análoga a los procedimientos descritos para Intermedio 1.1, usando (4-fluor-fenil)-hidracina en lugar de fenilhidracina (Procedimiento A), o sal de ácido clorídrico de [N-(4-fluor-fenil)-hidracin]-acetato de etilo en lugar de sal de ácido clorídrico de (N-fenilhidracin)-acetato de etilo (Procedimiento B).

Se transformó ácido 9-etoxicarbonilmetil-6-fluor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico racémico en los Intermedios enantioméricamente puros 1.2.1 y 1.2.2, respectivamente, aplicando técnicas de cristalización quiral por medio de una base quiral formando las respectivas sales diastereoméricas.

30 Intermedio 1.2.1:

- 35 Acido (+)-9-etoxicarbonilmetil-6-fluor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico Se calentó a reflujo ácido 9-etoxicarbonilmetil-6-fluor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico racémico (15,0 g, 47,0 mmol) en EtOAc (250 ml) y se trató con S(-)-α-metilbencilamina (2,99 ml, 23,5 mmol). La solución pura se enfrió a ta y los cristales formados se recogieron por filtración. Se repitió la recristalización cuatro veces a partir de EtOAc (2 x 250 ml, 200 ml y 175 ml). La fracción de cristal final se disolvió en EtOAc, se extrajo con 1N HCl, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó para dar el compuesto del enunciado en forma de un sólido cristalino beige con un exceso enantiomérico (ee) > 96 %. t_R (LC-7) 23,65 min; α_D²⁰ = +33,5232°, +/- 0,0215° (20° C en etanol).

Intermedio 1.2.2:

40 Acido (-)-9-etoxicarbonilmetil-6-fluor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

El compuesto del enunciado se preparó de manera análoga a la del procedimiento de cristalización descrito para Intermedio 1.2.1, usando R(+)-α-metilbencilamina, con ee > 96 %: t_R (LC-7) 21,33 min.

Intermedio 1.3:

Acido 9-etoxicarbonilmetil-8-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

- 45 Se puede preparar el Intermedio 1.3 de manera análoga a la de los procedimientos descritos para Intermedio 1.1, usando (2-cloro-fenil)-hidracina en lugar de fenilhidracina (Procedimiento A), o sal de ácido clorídrico de [N-(2-cloro-fenil)-hidracin]-acetato de etilo en lugar de sal de ácido clorídrico de (N-fenilhidracin)-acetato de etilo (Procedimiento B), o con Procedimiento C (descrito a continuación).

Procedimiento C

a) Acido 8-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se agitó una mezcla de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (3,1 g, 21,7 mmol) y cloridrato de 2-clorofenilhidracina (4,0 g, 21,7 mmol) en ácido acético glacial (740 ml) a reflujo durante 3 h. Se evaporó el solvente y se agregó agua al residuo. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó en alto vacío para dar el compuesto del enunciado en forma de un sólido amarronado (4,5 g). Rendimiento: 83 %. t_R (LC-5) 0,88 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 250,14 $[M+H]^+$ (calc. 249,70 para $C_{13}H_{12}NO_2Cl$). RMN de 1H (DMSO- d_6): 1,75 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 2,62 (m, 5H); 6,90 (t, J=7,9 Hz, 1H); 7,02 (d, J=7,3 Hz, 1H); 7,30 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,92 (s a, 1H); 10,9 (s a, 1H).

b) Bencil éster de ácido 8-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se llevó a reflujo una mezcla agitada de ácido 8-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico en bruto (4,45 g, 17,8 mmol) y carbonato de cesio (2,90 g, 8,92 mmol) en etanol (150 ml) y agua (25 ml) hasta que se obtuvo una solución pura (15 min). Entonces se evaporaron los solventes y el residuo seco se disolvió en DMF seca. Esta solución se trató con bencilbromuro (2,27 ml, 18,7 mmol) y se agitó a 45° C durante 15 min. El precipitado resultante se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc 3:1) para dar el compuesto del enunciado puro en forma de un sólido amarillento (4,2 g). Rendimiento: 69 %. t_R (LC-5) 1,09 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 340,19 $[M+H]^+$ (calc. 339,82 para $C_{20}H_{18}NO_2Cl$). RMN de 1H (DMSO- d_6): 1,90 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,86 (m, 5H); 5,13 (s, 2H); 6,91 (t, J=7,6 Hz, 1H); 7,04 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,32 (m, 6H); 11,0 (s a, 1H).

c) Bencil éster de ácido 8-cloro-9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se agregaron carbonato de cesio (6,32 g, 19,2 mmol) y bromoacetato de etilo (1,16 ml, 10,2 mmol) a una solución agitada de bencil éster de ácido 8-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico (2,17 g, 6,4 mmol) en DMF seca (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. El precipitado se separó por filtración y se enjuagó cuidadosamente con acetona. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc 4:1) para dar el compuesto del enunciado puro en forma de un sólido amarillo (2,54 mg). Rendimiento: 93 %. t_R (LC-5) 1,14 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 426,16 $[M+H]^+$ (calc. 425,91 para $C_{24}H_{24}NO_4Cl$). RMN de 1H ($CDCl_3$): 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3H); 2,07 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 3,07 (dd, J=14,4, 4,4 Hz, 1H); 4,22 (q, J=7,3 Hz, 2H); 5,07 (d, J=18,2 Hz, 1H); 5,18 (s, 2H); 5,19 (d, J=18,5 Hz, 1H); 6,97 (t, J=7,9 Hz, 1H); 7,08 (dd, J=7,6, 0,9 Hz, 1H); 7,34 (m, 6H).

d) Acido 9-etoxicarbonilmetil-8-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se agitó una mezcla de bencil éster de ácido 8-cloro-9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico (2,5 g, 5,9 mmol) y 10 % paladio en carbón activado (480 mg) en etanol (200 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se separó por filtración y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado hasta secarse para dar Intermedio 1.3. t_R (LC-5) 0,96 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 336,23 $[M+H]^+$ (calc. 335,79 para $C_{17}H_{18}NO_4Cl$). RMN de 1H (DMSO- d_6): 1,18 (t, J=7,0 Hz, 3H); 1,85 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,66 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2H); 5,17 (s, 2H); 6,96 (t, J=7,6 Hz, 1H); 7,04 (d, J=7,3 Hz, 1H); 7,38 (d, J=7,6 Hz, 1H); 12,3 (s a, 1H).

35 Intermedio 2.1:

Acido 9-etoxicarbonilmetil-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se preparó Intermedio 2.1 de manera análoga a la de los procedimientos descritos para Intermedio 1,1, usando ácido 1-metil-4-oxo-ciclohexancarboxílico en lugar de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico.

Acido 1-metil-4-oxo-ciclohexancarboxílico

40 La aplicación de los procedimientos analizados (por ejemplo M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 338-340; N. B. Chapman, S. Sotheeswaran, K. J. Toyne, J. Org. Chem. 1970, 35, 917-923; H. A. Bruson, T. W. Riener, J. Amer. Chem. Soc. 1942, 64, 2850-2858) proporcionó el compuesto del enunciado en forma de un sólido ceroso beige.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 1,38 (s, 3H); 1,73 (m, 2H); 2,43 (m, 6H).

45 Intermedio 2.2:

Acido 9-etoxicarbonilmetil-6-fluor-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se preparó Intermedio 2.2 de manera análoga a la de los procedimientos descritos para Intermedio 1.2, usando ácido 1-metil-4-oxo-ciclohexancarboxílico en lugar de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico.

Intermedio 3.1:

Acido 9-etoxicarbonilmetil-3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se preparó Intermedio 3.1 de manera análoga a la de los procedimientos descritos para Intermedio 1.1, usando ácido 1-etil-4-oxo-ciclohexancarboxílico en lugar de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico.

Acido 1-etil-4-oxo-ciclohexancarboxílico

- 5 La aplicación de los procedimientos analizados (por ejemplo M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 338-340; N. B. Chapman, S. Sotheeswaran, K. J. Toyne, J. Org. Chem. 1970, 35, 917-923; H. A. Bruson, T. W. Riener, J. Amer. Chem. Soc. 1942, 64, 2850-2858) proporcionó el compuesto del enunciado en forma de un aceite viscoso.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,95 (t, J=7,2 Hz, 3H); 1,70 (m, 4H); 2,43 (m, 6H).

10 Intermedio 3.2:

Acido 9-etoxicarbonilmetil-3-etil-6-fluor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se preparó el Intermedio 3.2 de manera análoga a la de los procedimientos descritos para Intermedio 1.2, usando ácido 1-etil-4-oxo-Ciclohexancarboxílico en lugar de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico.

Intermedio 4.1:

- 15 Acido 9-etoxicarbonilmetil-3-propil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se preparó Intermedio 4.1 de manera análoga a la de los procedimientos descritos para Intermedio 1.1, usando ácido 4-oxo-1-propil-ciclohexancarboxílico en lugar de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico.

Acido 4-oxo-1-propil-ciclohexancarboxílico

- 20 La aplicación de los procedimientos analizados (por ejemplo M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 338-340; N. B. Chapman, S. Sotheeswaran, K. J. Toyne, J. Org. Chem. 1970, 35, 917-923; H. A. Bruson, T. W. Riener, J. Amer. Chem. Soc. 1942, 64, 2850-2858) proporcionó el compuesto del enunciado en forma de un aceite viscoso.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,93 (t, J=7,0 Hz, 3H); 1,35 (m, 2H); 1,67 (m, 4H); 2,43 (m, 6H).

Intermedio 4.2:

- 25 Acido 9-etoxicarbonilmetil-6-fluor-3-propil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

Se preparó Intermedio 4.2 de manera análoga a la de los procedimientos descritos para Intermedio 1.2, usando ácido 4-oxo-1-propil-ciclohexancarboxílico en lugar de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico.

Intermedio 5.1

3-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol

- 30 Se agitó a reflujo una mezcla de 4-ciano-ciclohexanona (0,48 g, 3,9 mmol) y cloridrato de fenilhidracina (0,42 g, 3,9 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) durante 1 h. Se evaporó el solvente y se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice (heptano/EtOAc 2:1) para dar el compuesto del enunciado en forma de un sólido amarronado (158 mg). Rendimiento: 50 %. t_R (LC-5) 0,91 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 197,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. 196,25 para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$). RMN de ^1H (CDCl_3): 2,25 (m, 2H); 2,96 (m, 5H); 7,14 (m, 2H); 7,30 (d, J=7,7 Hz, 1H); 7,45 (d, J=7,1 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H).

4-ciano-ciclohexanona

- 40 La aplicación de los procedimientos analizados (por ejemplo M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 338-340; N. B. Chapman, S. Sotheeswaran, K. J. Toyne, J. Org. Chem. 1970, 35, 917-923; H. A. Bruson, T. W. Riener, J. Amer. Chem. Soc. 1942, 64, 2850-2858) proporcionó el compuesto del enunciado en forma de un aceite ligeramente amarillo.

Sal de ácido clorídrico de (N-fenilhidracin)-acetato de etilo

a) Fenilamin-acetato de etilo

Siguiendo a Kotake y ot. (Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 829-841), se calentó a 60° C una solución agitada de anilina (15,3 g, 0,16 mol) y DIEA (56 ml, 0,33 mol) en acetonitrilo (120 ml) y se agregó por goteo bromoacetato de etilo

(18,2 ml, 0,16 mmol) en el lapso de 2 h. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a esta temperatura durante otras 3 h y entonces se evaporó hasta secarse. Se agregó agua al residuo, se filtró el sólido y se enjuagó cuidadosamente con H₂O. La cristalización a partir de tolueno proporcionó el compuesto puro del enunciado en forma de cristales beige (25,5 g). Rendimiento: 87 %. t_R (LC-3) 2,33 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 180,27 [M+H]⁺ (calc. 179,22 para C₁₀H₁₃NO₂). RMN de ¹H (CDCl₃): 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3H); 3,90 (s, 2H); 4,25 (m, 3H); 6,61 (d, J=8,2 Hz, 2H); 6,75 (t, J=7,1 Hz, 1H); 7,21 (m, 2H).

b) N-nitroso-fenilamin-acetato de etilo

Se agregó una solución de NaNO₂ (9,5 g, 0,14 mol) en H₂O (27 ml) a una solución agitada helada de fenilamin-acetato de etilo (25 g, 0,14 mol) en HCl conc.(20 ml) y H₂O (27 ml) en un lapso de 2 h. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 h y entonces se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y el compuesto en bruto del enunciado así obtenido en forma de un aceite anaranjado se usó sin purificación adicional. t_R (LC-4) 1,02 min.

c) Sal de ácido clorídrico de (N-fenilhidracin)-acetato de etilo

Según Arcari y ot. (Farmaco 1992, 47, 405-425), se disuelve N-nitroso-fenilamin-acetato de etilo en bruto (0,14 mol) en AcOH glacial (50 ml) y se agrega a una suspensión agitada helada de zinc (32 g, 0,49 mol) en H₂O (50 ml) en 1 h. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a ta durante 2 h, entonces el precipitado resultante se filtra y se lava cuidadosamente con MeOH. El filtrado se acidifica hasta pH 1 por la adición de HCl conc. y se lava con TBME, entonces se basifica hasta pH 10 por la adición de NH₄OH acuoso y se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan para dar la deseada hidracina en forma de un aceite. El compuesto se convierte en su sal de clorhidrato por tratamiento de la hidracina libre en dietil éter con HCl (2N en Et₂O) para dar el compuesto del enunciado (20 g). Rendimiento: 63 % (en dos pasos). t_R (LC-3) 2,33 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 180,27 [M+H]⁺ (calc. 179,22 para C₁₀H₁₃NO₂). RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,15 (t, J=7,0 Hz, 3H); 3,59 (s a, 1H); 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H); 4,65 (s, 2H); 7,00 (m, 1H); 7,07 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 10,6 (s a, 1H).

Preparación de aminas de fórmula HNR⁷R⁸:

Las siguientes aminas se prepararon de acuerdo con las referencias que se enumeran a continuación.

N-fenilfenetilamina

a) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, Angew. Chme. Int. Ed. 1998, 37, 3389-3391; b) F. Y. Kwang, A. Klapars, S. L. Buchwald, Org. Lett. 2002, 4, 581-584; c) L. Guy, C. Schaeffer, "Heterocycles" (Heterociclos) 1998, 48, 171-174.

5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[b,f]azocina

A. M. Monro, R. M. Quinton, T. I. Wrigley, J. Med. Chem. 1963, 6, 255-261.

6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina

a) E. J. Warawa, B. M. Migler, C. J. Ohnmacht, A. L. Needles, G. C. Gatos, F. M. McLaren, C. L. Nelson, K. M. Kirkland, J. Med. Chem. 2001, 44, 372-389; b) L. H. Werner, S. Ricca, E. Mohacsi, A. Rossi, V. P. Arys, J. Med. Chem. 1965, 8, 74-80.

5,11-dihidrodibenzo[b,e][1,4]oxazepina

B. J. Margolis, J. J. Swidorski, B. N. Rogers, J. Org. Chem. 2003, 68, 644-647.

Difenetilamina

W. S. Bryant, I. A. Gucei, A. L. Reingold, J. S. Merola, H. W. Gibson, J. Org. Chem. 1998, 63, 7634-7639.

[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil-amina

J. D. Albright, V. G. DeVries, E. E. Largis, T. G. Miner, M. F. Reich, S. A. Schaffer, R. G. Sheferd, J. Upeclacis, J. Med. Chem. 1983, 26, 1378-1393.

Se prepararon [2-(4-cloro-fenil)-etilo]-fenilamina, fenil(3-fenilpropil)-amina, fenil(2-tiofen-3-il-etil)-amina y (2,2-difenil-etil)-fenil-amina aplicando el mismo procedimiento.

Ejemplo A-01

Acido (±)-(3-dibencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético

a) (±)-(3-dibencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acetato de etilo

Se agitó una solución de Intermedio 1.1 (30 mg, 0,1 mmol), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-uronio-hexafluorofosfato (38 mg, 0,1 mmol) y DIEA (51 μ l, 0,3 mmol) en THF/DMF 4:1 (1 ml) a ta durante 10 min y entonces se trató con dibencilamina (20 mg, 0,1 mmol). Después de continuar la agitación hasta el otro día a ta, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (3 ml) y se extrajo tres veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el compuesto del enunciado en bruto obtenido se usó para síntesis adicional sin purificación. t_R (LC-3) 3,03 min; MS (ión positivo) m/z 481,29 [M+H]⁺ (calc. 480,62 para C₃₁H₃₂N₂O₃).

b) Acido (±)-(3-dibencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético

Se trató una solución agitada de (±)-(3-dibencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acetato de etilo en bruto (0,1 mmol) en THF (1 ml) con 0,2 N NaOH acuoso (0,5 ml, 0,1 mmol) agregado a ta durante 15 min. Entonces, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con dietil éter (2 ml), se acidificó a pH 1 por adición de 1M HCl y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se recrystalizó a partir de dietil éter para dar el compuesto del enunciado en forma de un sólido amarillo pálido. t_R (LC-2) 2,74 min; MS (ión positivo) m/z 453,26 [M+H]⁺ (calc. 452,55 para C₂₉H₂₈N₂O₃).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,96 (m, 2H); 2,68 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 4,05 (m, 2H); 4,66 (m, 2H); 4,81 (s, 2H); 6,98 (m, 2H); 7,26 (m, 12H); 12,8 (s, 1H).

Ejemplo A-02

Acido {3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético

a) (±)-{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acetato de etilo y sus enantiómeros

A -10° C, se agregaron bis(triclorometil)carbonato (66 mg, 0,22 mmol) y colidina (0,29 ml, 2,2 mmol) a una solución agitada de Intermedio 1.1 (0,20 g, 0,66 mmol) en THF seco (3 ml). La suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante 1 min y entonces se trató con 4-cloro-N-metilaniolina (94 mg, 0,66 mmol). Después de agitar durante 30 min se completó la reacción, la mezcla se vertió en 1M HCl (50 ml) y se extrajo tres veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse para dejar el compuesto del enunciado en bruto (0,20 g). Rendimiento: 71 % en forma de un sólido cristalino amarillo pálido. Este material se usó para síntesis adicional sin purificación. t_R (LC-1) 1,24 min; MS (ión positivo) m/z 446,96 [M+Na]⁺ (calc. 424,92 para C₂₄H₂₅N₂O₃Cl). Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron respectivamente 10,1 min y 13,1 min (LC-6, 55 % B), el enantiómero más polar presentó una rotación del plano de la luz polarizada en sentido horario, el enantiómero menos polar presentó una rotación en sentido antihorario, respectivamente, resultando una señal positiva (+) y una negativa (-) de la curva polarimétrica, según se comonitoreó con un polarímetro de interfase.

La resolución en enantiómeros se llevó a cabo en una columna HPLC quiral preparatoria (Chiralcel OD, 20 x 250 mm, 10 μ m) en condiciones de elución isocrática (EtOH/hexano 45:55), tiempo de corrida 30 min; proporción de flujo 10 ml/min, detección a 220 nm. El enantiómero (+) de -{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acetato de etilo se eluyó después de 15,0 min, el enantiómero (-) después de 18,5 min. Ambos enantiómeros se obtuvieron en ee >99 %, según se verificó con LC-6 (55 % B).

b) Acido (±)-{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético

El compuesto del enunciado se obtuvo usando condiciones para la hidrólisis de (±)-{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acetato de etilo en bruto de manera análoga al Ejemplo 1: t_R (LC-1) 1,09 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 396,92 [M]⁺ (calc. 396,12 para C₂₂H₂₁N₂O₃Cl). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,05 (m, 2H); 2,42 (m, 1H); 2,70 (m, 3H); 2,92 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); 7,11 (m, 5H); 7,37 (m, 3H). Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron respectivamente 12,4 min y 15,5 min (LC-6, 75 % B), el enantiómero más polar presentó una rotación del plano de la luz polarizada en sentido horario, el enantiómero menos polar presentó una rotación en sentido antihorario, respectivamente, resultando en una señal positiva (+) y una negativa (-) de la curva polarimétrica, según se comonitoreó con un polarímetro de interfase.

b1) Acido (+)-{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético

El compuesto del enunciado se obtuvo usando condiciones para la hidrólisis de (+)-{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acetato de etilo de manera análoga al Ejemplo 1: t_R (LC-1) 1,09 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 396,92 [M]⁺; t_R (LC-6, 75 % B) 12,4 min, señal positiva de la curva polarimétrica; ee >99 %.

b2) Acido (-)-{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético

El compuesto del enunciado se obtuvo usando condiciones para la hidrólisis de (-)-{3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acetato de etilo de manera análoga al Ejemplo 1: t_R (LC-1) 1,09 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 396,92 [M]⁺; t_R (LC-6, 75 % B) 15,5 min, señal negativa de la curva polarimétrica; ee >99 %.

Tabla 1. Los Ejemplos A-03 a A-61 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos para los Ejemplos A-01 ó A-02.

Ej.	Nombre del Compuesto	Fórmula PM	CL-EM	
			t _R (Procedimiento)	ESI m/z
A-03	Acido (±)-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ 388,46	2,28 (LC-3)	389,18
A-04	Acido (±)-(3-fenil-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ 348,401	2,08 (LC-3)	371,15 [M+Na] ⁺
A-05	Acido (±)-{3-[bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	2,55 (LC-3)	467,21
A-06	Acido (±)-{3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	2,53 (LC-3)	467,21
A-07	Acido (±)-[3-(metil-fenetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ 390,481	2,22 (LC-3)	391,21
A-08	Acido (±)-[3-(bencil-fenetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	2,48 (LC-3)	467,28
A-09	Acido (±)-(3-difenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₃ 480,606	2,56 (LC-3)	481,23

ES 2 369 782 T3

A-10	Acido (±)-[3-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H26N2O3 450,536	1,14 (LC-4)	450,98
A-11	Acido (±)-[3-[fenil(3-fenilpropil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C30H30N2O3 466,579	1,19 (LC-4)	467,04
A-12	Acido (±)-[3-(feniltiofen-3-ilmetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C26H24N2O3S 444,554	1,13 (LC-4)	444,96
A-13	Acido (±)-[3-(isopropil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H26N2O3 390,481	1,11 (LC-4)	391,04
A-14	Acido (±)-[3-(11,12-dihidro-6H-dibenzo[b,f]azocin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C30H28N2O3 464,563	2,46 (LC-3)	465,17
A-15	Acido (±)-[3-(butil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H28N2O3 404,508	2,47 (LC-3)	405,23
A-16	Acido (±)-[3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H24N2O3 388,466	2,22 (LC-0)	389,31
A-17	Acido (±)-[3-(bencil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H26N2O3 438,525	2,32 (LC-3)	439,26

ES 2 369 782 T3

A-18	Acido (±)-[3-(2-metoxi-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H22N2O4 378,427	2,12	(LC-3)	379,05
A-19	Acido (±)-[3-(4-metoxi-bifenil3-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H26N2O4 454,524	2,41	(LC-3)	455,37
A-20	Acido (±)-[3-(etil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H24N2O3 376,455	2,13	(LC-3)	377,23
A-21	Acido (±)-[3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H22N2O3 362,428	2,03	(LC-3)	363,26
A-22	Acido (±)-[3-(3-bencil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H24N2O4 452,509	2,28	(LC-3)	453,21
A-23	Acido (±)-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H21N2O4Cl 412,872	2,33	(LC-3)	435,30 [M+Na] ⁺
A-24	Acido (±)-[3-(2-bencil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H26N2O3 438,525	2,27	(LC-3)	439,25
A-25	Acido (±)-[3-(dibenzo[b,f]azepin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H24N2O3 448,521	2,29	(LC-3)	449,28

ES 2 369 782 T3

A-26	Acido (±)-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C26H28N2O5 448,517	1,98	(LC-3)	449,18
A-27	Acido (±)-[3-[(4-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H21N2O3F 380,418	2,10	(LC-0)	381,28
A-28	Acido (±)-[3-(etil-naftalen-1-il-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C27H26N2O3 426,514	1,08	(LC-4)	426,98
A-29	Acido (±)-[3-(ciclohexil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C27H30N2O3 430,546	1,14	(LC-4)	430,97
A-30	Acido (±)-[3-(fenetil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H28N2O3 452,552	1,14	(LC-4)	453,05
A-31	Acido (±)-[3-(metil-o-tolil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H24N2O3 376,455	1,06	(LC-4)	376,99
A-32	Acido (±)-[3-(alil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H24N2O3 388,466	1,09	(LC-4)	388,96
A-33	Acido (±)-[3-(7-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H23N2O3F3 456,463	1,17	(LC-4)	457,14

ES 2 369 782 T3

A-34	Acido (±)-[3-(bencil-isopropil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ 404,508	1,13 (LC-1)	405,02
A-35	Acido (±)-{3-[(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 396,873	1,08 (LC-1)	396,92
A-36	Acido (±)-[3-(bencidril-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ 438,525	1,12 (LC-1)	439,07
A-37	Acido (±)-{3-[metil-(2-trifluormetil-fenil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ F ₃ 430,425	1,08 (LC-1)	430,89
A-38	Acido (±)-{3-[(3,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ Cl ₂ 431,318	1,14 (LC-1)	452,77 [M+Na] ⁺
A-39	Acido (±)-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ 374,439	1,09 (LC-1)	374,92
A-40	Acido (±)-{3-[(3-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	1,03 (LC-1)	380,94
A-41	Acido (±)-{3-[etil-(4-trifluorometoxi-fenil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₄ F ₃ 460,451	1,16 (LC-1)	461,02

A-42	Acido (±)-[3-(bencidril-metil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H28N2O3 452,552	1,18 (LC-1)	453,05
A-43	Acido (±)-{3-[bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C25H25N3O3 415,492	1,02 (LC-1)	416,02
A-44	Acido (±)-{3-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C23H25N3O3 391,47	0,69 (LC-1)	392,01
A-45	Acido (±)-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C23H22N2O5 406,437	0,99 (LC-1)	406,87
A-46	Acido (±)-{3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C25H26N3O3F 435,497	1,07 (LC-1)	436,03
A-47	Acido (±)-[3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C21H19N2O3F 366,391	1,04 (LC-4)	389,06 [M+Na]
A-48	Acido (±)-[3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C21H19N2O3F 366,391	1,05 (LC-4)	367,03
A-49	Acido (±)-[3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C21H19N2O3F 366,391	1,03 (LC-4)	367,1

ES 2 369 782 T3

A-50	Acido (±)-{3-[bencil-(3-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 470,542	1,14 (LC-4)	471,13
A-51	Acido (±)-{3-[bencil-(4-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 470,542	1,13 (LC-4)	469,19 [M-H]
A-52	Acido (±)-{3-[bencil-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₂₇ N ₂ O ₃ F ₃ 520,549	1,15 (LC-4)	521,07
A-53	Acido (±)-{3-[bencil-(3-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₂₇ N ₂ O ₃ F ₃ 520,549	1,17 (LC-4)	521,21
A-54	Acido (±)-{3-[bencil-(2,5-difluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ F ₂ 488,532	1,14 (LC-4)	489,14
A-55	Acido (±)-{3-[bencil-(3,5-difluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ F ₂ 488,532	1,14 (LC-4)	489,21
A-56	Acido (±)-{3-[bencil-(4-cloro-2-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ ClF 504,987	1,16 (LC-4)	505,14
A-57	Acido (±)-{3-[bencil-[2-(2-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,14 (LC-4)	485,19

A-58	Acido (±)-(3-{bencil-[2-(3-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil}-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,14 (LC-4)	485,19
A-59	Acido (±)-(3-{bencil-[2-(4-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil}-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,14 (LC-4)	485,19
A-60	Acido (±)-(3-{bencil-[2-(4-cloro-fenil)-etilo]-carbamoil}-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ Cl 501,024	1,17 (LC-4)	501,12
A-61	Acido (±)-(3-{bencil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilo]-carbamoil}-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ Cl ₂ 535,469	1,19 (LC-4)	535,13

Tabla 2. Los Ejemplos B-01 a B-71 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos para los Ejemplos A-01 ó A-02.

Ej.	Nombre del Compuesto	Fórmula PM	CL-EM	
			t _R (Procedimiento)	ESI m/z
B-01	Acido (±)-[3-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	0,96 (LC-5)	377,32
B-02	Acido (±)-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ 388,466	1,14 (LC-1)	388,96

ES 2 369 782 T3

B-03	Acido (±)-[3-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-5-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C30H28N2O3 464,563	1,24 (LC-1)	465,03
B-04	Acido (±)-[3-(bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H28N2O3 452,552	1,23 (LC-1)	453,05
B-05	Acido (±)-[3-metil-3-[fenil(3-fenilpropil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C31H32N2O3 480,606	1,29 (LC-2)	481,09
B-06	Acido (±)-[3-(bencidril-metil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C30H30N2O3 466,579	1,24 (LC-2)	488,98 [M+Na] ⁺
B-07	Acido (±)-[3-metil-3-(feniltiofen-3-ilmetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C27H26N2O3S 458,58	1,22 (LC-1)	458,94
B-08	Acido (±)-[3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H26N2O3 402,492	1,15 (LC-1)	402,94
B-09	Acido (±)-[3-(ciclohexil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H32N2O3 444,573	1,31 (LC-1)	467,04 [M+Na] ⁺
B-10	Acido (±)-[3-[(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3Cl 410,9	1,15 (LC-1)	432,91 [M+Na] ⁺

ES 2 369 782 T3

B-11	Acido (±)-[3-metil-3-(fenetil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C30H30N2O3 466,579	1,26 (LC-2)	466,93
B-12	Acido (±)-{3-[(4-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3F 394,445	1,10 (LC-1)	416,92 [M+Na] ⁺
B-13	Acido (±)-{3-[(3,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H22N2O3Cl2 445,345	1,21 (LC-1)	466,9 [M+Na] ⁺
B-14	Acido (±)-[3-metil-3-(metil-o-tolil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H26N2O3 390,481	1,13 (LC-1)	390,97
B-15	Acido (±)-[3-(isopropil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H28N2O3 404,508	1,19 (LC-1)	427,03 [M+Na] ⁺
B-16	Acido (±)-[3-(etil-naftalen-1-il-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H28N2O3 440,541	1,03 (LC-5)	441,34
B-17	Acido (±)-[3-(alil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H26N2O3 402,492	1,00 (LC-5)	403,34
B-18	Acido (±)-{3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C31H32N2O3 480,606	1,25 (LC-1)	503,04

ES 2 369 782 T3

B-19	Acido (±)-[3-(2-bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H28N2O3 452,552	1,18 (LC-1)	453,05
B-20	Acido (±)-[3-(bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C31H32N2O3 480,606	1,07 (LC-5)	481,43
B-21	Acido (±)-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C26H28N2O3 416,519	1,14 (LC-4)	438,93
B-22	Acido (±)-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H26N2O3 402,492	1,11 (LC-4)	402,78
B-23	Acido (±)-(3-etil-3-fenil-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C23H24N2O3 376,455	1,07 (LC-4)	377,04
B-24	Acido (±)-[3-etil-3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3F 394,445	1,07 (LC-4)	416,99 [M+Na]
B-25	Acido (±)-(3-fenil-carbamoil-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C24H26N2O3 390,481	1,08 (LC-4)	413,04 [M+Na]
B-26	Acido (±)-(3-metil-3-fenil-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético	C22H22N2O3 362,428	1,05 (LC-4)	361,11 [M-H]

ES 2 369 782 T3

B-27	Acido (±)-[3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H21N2O3F 380,418	1,04 (LC-4)	403,00 [M+Na]
B-28	Acido (±)-[3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H21N2O3F 380,418	1,07 (LC-4)	403,00 [M+Na]
B-29	Acido (±)-[3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H21N2O3F 380,418	1,05 (LC-4)	379,04 [M- H]
B-30	Acido (±)-[3-(metil-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H28N2O3 404,508	1,12 (LC-4)	427,03 [M+Na]
B-31	Acido (±)-[3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H25N2O3F 408,472	1,11 (LC-4)	431,05 [M+Na]
B-32	Acido (±)-[3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H25N2O3F 408,472	1,12 (LC-4)	431,05 [M+Na]
B-33	Acido (±)-[3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H25N2O3F 408,472	1,10 (LC-4)	430,89 [M+Na]
B-34	Acido (±)-[3-(bencidril-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C31H32N2O3 480,606	1,16 (LC-4)	503,14 [M+Na]

ES 2 369 782 T3

B-35	Acido (±)-[3-etil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ 390,481	1,09 (LC-4)	413,04 [M+Na]
B-36	Acido (±)-[3-(bencidril-carbamoil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	1,13 (LC-4)	489,08 [M+Na]
B-37	Acido (±){3-[bencil-(3-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,17 (LC-4)	485,19
B-38	Acido (±){3-[bencil-(4-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,17 (LC-4)	485,19
B-39	Acido (±)-[3-[bencil-(2-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₃₁ H ₂₉ N ₂ O ₃ F ₃ 534,576	1,20 (LC-4)	557,23 [M+Na]
B-40	Acido (±)-[3-[bencil-(3-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₃₁ H ₂₉ N ₂ O ₃ F ₃ 534,576	1,20 (LC-4)	557,16 [M+Na]
B-41	Acido (±)-[3-[bencil-(2,5-difluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ F ₂ 502,559	1,17 (LC-4)	503,2
B-42	Acido (±)-[3-[bencil-(3,5-difluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ F ₂ 502,559	1,17 (LC-4)	503,2

ES 2 369 782 T3

B-43	Acido (±)-{3-[bencil-(4-cloro-2-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ ClF 519,014	1,20 (LC-4)	541,16 [M+Na]
B-44	Acido (±)-{3-[bencil-[2-(2-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ F 498,596	1,17 (LC-4)	499,18
B-45	Acido (±)-{3-[bencil-[2-(3-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ F 498,596	1,17 (LC-4)	499,18
B-46	Acido (±)-{3-[bencil-[2-(4-fluor-fenil)-etilo]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ F 498,596	1,17 (LC-4)	499,18
B-47	Acido (±)-{3-[bencil-[2-(4-cloro-fenil)-etilo]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ Cl 515,051	1,20 (LC-4)	515,11
B-48	Acido (±)-{3-[bencil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilo]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ Cl ₂ 549,496	1,23 (LC-4)	549,13
B-49	Acido (±)-[3-etil-3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,06 (LC-4)	395,15
B-50	Acido (±)-[3-etil-3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,08 (LC-4)	395,15

B-51	Acido (±)-[3-(bencidril-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C29H28N2O3 452,552	1,14 (LC-4)	453,19
B-52	Acido (±)-[3-(bencil-metil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C24H26N2O3 390,481	1,07 (LC-4)	391,13
B-53	Acido (±)-[3-metil-3-[(R)-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)carbamoil]-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C26H28N2O3 416,519	1,08 (LC-4)	439,13 [M+Na]
B-54	Acido (±)-[3-metil-3-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C27H26N2O3 426,514	1,08 (LC-4)	427,21
B-55	Acido (±)-[3-(bencil-butil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C27H32N2O3 432,562	1,16 (LC-4)	453,19 [M+Na]
B-56	Acido (±)-[3-[bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C26H27N3O3 429,518	1,06 (LC-4)	452,15 [M+Na]
B-57	Acido (±)-[3-(bencil-etil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C25H28N2O3 404,508	1,10 (LC-4)	405,19
B-58	Acido (±)-[3-(bencil-isopropil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetraidro-carbazol-9-il]-acético	C26H30N2O3 418,535	1,12 (LC-4)	417,38 [M-H]

B-59	Acido (±)-[3-(1H,3H-benzo[d,e]isoquinolin-2-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H26N2O3 438,525	1,11 (LC-4)	461,08 [M+Na]
B-60	Acido (±)-[3-metil-3-(4-pentil-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C28H34N2O3 446,589	1,17 (LC-4)	447,23
B-61	Acido (±)-[3-(4-fluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3F 394,445	1,03 (LC-4)	395,15
B-62	Acido (±)-[3-(2-fluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3F 394,445	1,04 (LC-4)	395,15
B-63	Acido (±)-[3-metil-3-(2-metilsulfanil-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H26N2O3S 422,547	1,07 (LC-4)	423,13
B-64	Acido (±)-[3-(4-cloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3Cl 410,9	1,06 (LC-4)	411,08
B-65	Acido (±)-[3-(2-cloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3Cl 410,9	1,06 (LC-4)	411,08
B-66	Acido (±)-[3-(2-difluormetoxi-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C24H24N2O4F2 442,461	1,07 (LC-4)	443,14

B-67	Acido (±)-[3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ Cl ₂ 445,345	1,10 (LC-4)	445,01
B-68	Acido (±)-[3-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ F ₂ 412,435	1,04 (LC-4)	413,09
B-69	Acido (±)-[3-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ Cl ₂ 445,345	1,09 (LC-4)	446,19
B-70	Acido (±)-[3-(2,4-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ F ₂ 412,435	1,05 (LC-4)	411,15 [M-H]
B-71	Acido (±)-[3-(2,6-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ F ₂ 412,435	1,04 (LC-4)	413,16

Ejemplo C-01

Ácido (±)-[6-ciano-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético

a) Metil-fenil-amida de ácido (±)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico

- 5 Se calentó una solución agitada de metil-fenilamida de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (50 mg, 0,22 mmol) y sal de ácido clorídrico de (4-cianofenil)-hidracina (36,5 mg, 0,22 mmol) en AcOH glacial (1 ml) a reflujo durante 1 h. A ta, se agregaron dos gotas de H₂SO₄ conc. y la mezcla de reacción se calentó otra vez a reflujo durante otra hora, entonces se enfrió a ta y se vertió en NaOAc acuoso al 5 %. El precipitado resultante se filtró, se enjuagó varias veces con H₂O y se secó en alto vacío dando el compuesto del enunciado puro (35 mg). Rendimiento: 49 % en forma de un sólido blanco. t_R (LC-4) 1,06 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 329,96 [M]⁺ (calc. 329,40 para C₂₁H₁₉N₃O). RMN de ¹H (CDCl₃): 2,12 (m, 2H); 2,53 (m, 1H); 2,73 (m, 3H); 2,93 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 7,25 (m, 3H); 7,32 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 8,04 (s a, 1H).
- 10

a1) Metil-fenil-amida de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico

- 15 Se agregaron cloruro de oxalilo (0,89 g, 7,0 mmol) y unas pocas gotas de DMF seca a una solución agitada de ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (0,50 g, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) y la reacción se mantuvo en agitación a ta hasta el otro día. Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida, el residuo se azeotropó con tolueno y se secó en alto vacío dando clorhidrato en bruto. Este material se hizo reaccionar sin purificación adicional con N-metilanilina (0,16 g, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) en presencia de DIEA (0,58 g, 4,5 mmol). Después de agitar hasta el otro día a ta, se agregó NaHCO₃ saturado acuoso y la mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se cromatógrafió en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc
- 20

2:1) y se obtuvo el compuesto del enunciado en forma de un sólido amarillo pálido (0,47 g). Rendimiento: 57 %. t_R (LC-4) 0,89 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 231,98 $[M]^+$ (calc. 231,13 para $C_{14}H_{17}NO_2$).

RMN de 1H ($CDCl_3$): 2,04 (m, 6H); 2,45 (m, 2H); 2,65 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 7,22 (m, 2H); 7,44 (m, 3H).

b) (\pm)-[6-ciano-3-(metil-fenil-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acetato de etilo

- 5 A una solución agitada de metil-fenil-amida de ácido (\pm)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico (0,14 g, 0,43 mmol) en DMF seca (1,5 ml) se agregaron KOtBu (58 mg, 0,52 mmol) y bromoacetato de etilo (79 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta el otro día, entonces se vertió en KH_2PO_4 saturado acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 1:1)
- 10 para dar el compuesto del enunciado (91 mg) en forma de un sólido beige. Rendimiento: 51 %. t_R (LC-3) 1,15 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 416,09 $[M+H]^+$ (calc. 415,19 para $C_{25}H_{25}N_3O_3$). 1H -RMN ($CDCl_3$): 1,13 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,79 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,72 (m, 2H); 3,19 (s, 3H); 3,24 (m, 1H); 4,07 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 5,00 (d, $J=3,3$ Hz, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,41 (m, 5H); 7,50 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,87 (s, 1H).

c) Acido (\pm)-[6-ciano-3-(metil-fenil-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético

- 15 Se saponificó [6-ciano-3-(metil-fenil-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acetato de etilo de manera análoga a la de las condiciones descritas para el Ejemplo 1 dando el compuesto del enunciado: t_R (LC-4) 1,05 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 388,06 $[M+H]^+$ (calc. 387,44 para $C_{23}H_{21}N_3O_3$). RMN de 1H ($CDCl_3$): 1,76 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,64 (m, 3H); 3,15 (s, 3H); 3,26 (m, 1H); 4,83 (s, 2H); 7,36 (m, 7H); 7,81 (s, 1H).

20 Tabla 3. Los Ejemplos C-02 a C-38 se prepararon usando un procedimiento análogo al descrito para los Ejemplos C-01, A-01 o A-02.

Ej.	Nombre del Compuesto	Fórmula PM	CL-EM	
			t_R (Procedimiento)	ESI m/z
C-02	Acido (\pm)-[6-metil-3-(metil-fenil-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	$C_{23}H_{24}N_2O_3$ 376,455	2,28 (LC-3)	377,2
C-03	Acido (\pm)-[6-fluor-3-(metil-fenil-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	$C_{22}H_{21}N_2O_3F$ 380,418	2,19 (LC-3)	381,15
C-04	Acido (\pm)-[6-cloro-3-(metil-fenil-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	$C_{22}H_{21}N_2O_3Cl$ 396,873	2,31 (LC-3)	397,14
C-05	Acido (\pm)-[6-yodo-3-(metil-fenil-carbamoyl)-carbazol-9-il1,2,3,4-tetrahidro]-acético	$C_{22}H_{21}N_2O_3I$ 488,32	2,44 (LC-3)	489,00

ES 2 369 782 T3

C-06	Acido (±)-[6-bromo-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Br 441,324	2,38 (LC-3)	443,00
C-07	Acido (±)-[6-metoxi-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ 392,454	2,17 (LC-3)	393,13
C-08	Acido (±)-[7-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 396,873	2,34 (LC-3)	397,07
C-09	Acido (±)-[6-isopropil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ 404,508	2,22 (LC-3)	405,16
C-10	Acido (±)-[8-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 396,873	2,09 (LC-3)	397,07
C-11	Acido (±)-[3-(metil-fenil-carbamoil)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ 407,425	1,08 (LC-4)	408,06
C-12	Acido (±)-[3-(metil-fenil-carbamoil)-6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ F ₃ 430,425	1,13 (LC-4)	431,04
C-13	Acido (±)-[7-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	1,03 (LC-2)	377,04

ES 2 369 782 T3

C-14	Acido (±)-[8-cloro-3-(indan-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl 422,911	0,97 (LC-5)	423,23
C-15	Acido (±)-[8-cloro-3-(2,2-difenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ Cl 486,997	1,02 (LC-5)	487,29
C-16	Acido (±)-[8-cloro-3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 408,884	0,99 (LC-5)	409,2
C-17	Acido (±)-[8-cloro-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ ClF 469,943	0,97 (LC-5)	470,27
C-18	Acido (±)-[3-(bencidril-metil-carbamoil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ Cl 486,997	1,06 (LC-5)	487,31
C-19	Acido (±)-[3-(bencidril-carbamoil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ Cl 472,971	1,01 (LC-5)	473,3
C-20	Acido (±)-[3-(4-bencidril-piperazin-1-carbonil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₃₂ H ₃₂ N ₃ O ₃ Cl 542,077	0,87 (LC-5)	542,35
C-21	Acido (+)-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 392,429	13,8 (LC-8)	393,14

ES 2 369 782 T3

C-22	Acido (+)-[6-fluor-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H21N2O3F 380,418	6,8 (LC-8)	381,09
C-23	Acido (+)-[3-(bencidril-metil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H27N2O3F 470,542	1,14 (LC-4)	471,13
C-24	Acido (+)-{6-fluor-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C25H25N3O3F2 453,488	1,08 (LC-4)	454,23
C-25	Acido (+)-[3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H27N2O3F 422,498	7,2 (8) (LC-8)	423,16
C-26	Acido (+)-[3-(bencil-fenetil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C30H29N2O3F 484,569	10,0 (8) (LC-8)	485,26
C-27	Acido (+)-[3-(azocan-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H27N2O3F 386,465	6,5 (8) (LC-8)	387,25
C-28	Acido (+)-{3-[bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C30H29N2O3F 484,569	9,0 (8) (LC-8)	485,19
C-29	Acido (+)-{3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C30H29N2O3F 484,569	7,4 (8) (LC-8)	485,33

ES 2 369 782 T3

C-30	Acido (+)-[6-fluor-3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C23H23N2O3F 394,445	10,6 (LC-9)	395,15
C-31	Acido (-)-[3-(bencidril-metil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C29H27N2O3F 470,542	1,21 (LC-4)	471,47
C-32	Acido (-)-{6-fluor-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C25H25N3O3F2 453,488	1,09 (LC-2)	454,23
C-33	Acido (-)-[3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C25H27N2O3F 422,498	6,5 (LC-8)	423,2
C-34	Acido (-)-[3-(bencil-fenetil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C30H29N2O3F 484,569	10,3 (LC-8)	485,19
C-35	Acido (-)-[3-(azocan-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C22H27N2O3F 386,465	7,8 (LC-8)	387,19
C-36	Acido (-)-{3-[bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C30H29N2O3F 484,569	9,0 (LC-8)	485,46
C-37	Acido (-)-{3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético	C30H29N2O3F 484,569	8,0 (LC-8)	485,4

C-38	Acido (-)-[6-fluor-3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F	394,445	7,5	(LC-9)	395,08
------	--	---	---------	-----	--------	--------

Ejemplo D-01

(±)-9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de bencilo

a) (±)-9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de bencilo

- 5 Se agregaron carbonato de cesio (0,32 g, 1,0 mmol) y bencilbromuro (60 mg, 0,35 mmol) a una solución agitada de Intermedio 1.1 (100 mg, 0,33 mmol) en DMF seca (1 ml). La suspensión resultante se agitó a ta durante 2 h, se vertió en solución KH₂PO₄ acuosa saturada y se extrajo tres veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se cristalizó a partir de diisopropil éter para dar el compuesto del enunciado puro (95 mg) en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 73 %.
- 10 t_R (LC-4) 1,21 min; MS (ión positivo) m/z 392,94 [M+H]⁺ (calc. 391,18 para C₂₄H₂₅NO₄).

RMN de ¹H (CDCl₃): 1,06 (m, 3H), 1,89 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 2,56 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,90 (m, 1H); 3,98 (m, 2H); 4,51 (d, J=12,8 Hz, 2H); 4,98 (d, J=12,8 Hz, 2H); 6,94 (m, 3H); 7,12 (m, 5H); 7,27 (m, 1H).

b) (±)-9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de bencilo

- 15 Se saponificó (±)-9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de bencilo de manera análoga a las condiciones descritas para el Ejemplo A-01 y se obtuvo el compuesto del enunciado en forma pura: t_R (LC-4) 1,09 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 364,96 [M]⁺ (calc. 363,41 para C₂₂H₂₁NO₄).

Ejemplo D-02

(±)-9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de (R)-1-fenil-etilo

a) (±)-(3-clorocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acetato de etilo

- 20 Se agregó cloruro de oxalilo (1,26 g, 10 mmol) por goteo a una solución de Intermedio 1.1 (1,5 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ seco y la solución resultante anaranjada se agitó hasta el otro día a ta. Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida y el residuo se azeotropó dos veces con tolueno seco y entonces se secó en alto vacío para dejar el compuesto del enunciado en bruto en forma de un aceite amarillado, que se usó sin purificación adicional.

b) (±)-9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de (R)-1-fenil-etilo

- 25 Se disolvió (±)-(3-clorocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acetato de etilo en bruto (5 mmol) en CH₂Cl₂ seco y se trató con (R)-1-feniletanol (0,55 g, 5,4 mmol), DIEA (1,94 g, 15 mmol) y DMAP (61 mg, 0,5 mmol). La solución resultante amarilla se agitó a ta hasta el otro día, se diluyó con EtOAc y sucesivamente se lavó con 0,1 N HCl, NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 5:1) para dar el compuesto del enunciado en forma de un aceite amarillo (1,36 g). Rendimiento: 76 %. t_R (LC-4) 1,23 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 406,14 [M+H]⁺ (calc. 405,49 para C₂₅H₂₇NO₄).
- 30

RMN de ¹H (CDCl₃): 1,24 (t, J= 7,1 Hz, 3H); 1,56 (d, J=6,5 Hz, 3H); 2,05 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 2,87 (m, 4H); 3,12 (m, 1H); 4,18 (q, J=6,5 Hz, 2H); 4,71 (s, 2H); 5,95 (q, J=6,5 Hz, 1H); 7,14 (m, 3H); 7,34 (m, 5H); 7,48 (m, 1H).

c) (±)-9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de (R)-1-fenil-etilo

- 35 Una solución agitada de (±)-9-etoxicarbonilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato de (R)-1-fenil-etilo (50 mg, 0,123 mmol) en THF (1,1 ml) se trató con 0,2 N NaOH acuoso (0,555 ml, 0,111 mmol) a ta durante 1 h. La mezcla de reacción básica se lavó tres veces con dietil éter y la fase acuosa se evaporó hasta secarse. El sólido resultante se recrystalizó a partir de diisopropil éter para dar la sal de sodio pura del compuesto del enunciado en forma de un sólido blanco (30 mg). Rendimiento: 61 %. t_R (LC-4) 1,16 min; ESI-MS (ión positivo): m/z 399,97 [M]⁺ (calc. 399,41 para C₂₃H₂₂NNaO₄).
- 40

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,48 (d, J=5,8 Hz, 3H); 1,83 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,74 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 4,23 (s, 2H); 5,84 (q, J=5,8 Hz, 1H); 6,88 (t, J=7,2 Hz, 1H); 6,95 (t, J=7,2 Hz, 1H); 7,15 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,32 (m, 6H).

Ensayos biológicos:Ensayo de preparación de membranas CRTH2 y de vinculación radioligante:

Los ensayos de preparación de membranas y de vinculación radioligante se realizan según procedimientos conocidos, por ejemplo Sawyer N. y ot. (br. J. Pharmacol., 2002, 137, 1163-1172). Se selecciona una línea celular HEK 293 clonal, que expresa un alto nivel de receptor hCRTH2 recombinante, para la preparación de membranas. Las células se separan de las placas de cultivo en 5 ml de buffer A (5 mM Tris, 1 mM MgCl₂·6 H₂O, 0,1 mM PMSF, 0,1 mM fenantrolina) por placa usando una goma policia y se las transfiere a tubos de centrifugación y se congelan a -80° C. Después de descongelarlas, las células se centrifugan a 500 g durante 5 min y entonces se vuelven a suspender en buffer A. Las células entonces son fragmentadas por homogeneización con un homogeneizador Polytron durante 30 s. Los fragmentos de membrana se centrifugan a 3000 g durante 40 min y se vuelven a suspender en membranas en buffer B (50 mM Tris, 25 mM MgCl₂, 250 mM sacarosa, pH 7,4) y se guardan partes congeladas.

El ensayo de vinculación se realiza en un volumen total de 250 µl. En cada celda, se mezclan 75 µl de buffer C (50 mM Tris, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,1 % BSA (libre de proteasa), 0,01 % NaN₃, pH 7,4) con 50 µl de [³H]-PGD₂ (a 2,5 nM (220,000 dpm por celda) de Amersham, TRK734), 100 µl de membranas CRTH2 para dar 80 µg por celda y 25 µl de compuesto de prueba en buffer C que contiene 1 % DMSO. Para vinculación no específica, se agrega PGD₂ a la mezcla de reacción a una concentración final de 1 µM. Esta mezcla de ensayo de vinculación es incubada a ta durante 90 min y entonces se filtra a través de una placa de filtro GF/C. El filtro se lava tres veces con buffer de vinculación helado. Entonces, se agregan 40 µl por celda de Microscint-40 (Packard) y la radioactividad ligada se cuantifica por medio de Topcount (Packard).

Prueba de la vinculación del antagonista al receptor CRTH2:

Los compuestos de Fórmula I exhibieron valores de IC₅₀ menores a 10 µM, como se ejemplifica en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Nombre del Compuesto	hCRTH2 BDG IC ₅₀ [µM]
Ácido (±)-[3-[(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético	0,001
Ácido (±)-[3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético	0,002
Ácido (±)-[3-metil-3-(feniltiofen-3-ilmetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético	0,002
Ácido (±)-[3-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético	0,003
Ácido (±)-[3-(bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético	0,003
Ácido (+)-[3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético	0,003
Ácido (±)-[3-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético	0,019

Ácido (±)-[3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	0,022
Ácido (-)-[3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	0,067

Ensayo de movilización de calcio intracelular (FLIPR):

Se hace crecer hasta confluencia, células (HEK-293), que expresan establemente el receptor hCRTH₂ bajo el control del promotor de citomegalovirus a partir de una única inserción del vector de expresión pcDNA5 (Invitrogen), en un medio DMEM (baja glucosa, Gibco) suplementado con 10 % de suero de ternero fetal (ambos de Bioconcept, Suiza) en condiciones estándares de cultivo de células de mamíferos (37° C en una atmósfera húmeda de 5 % CO₂). Las células son separadas de los platillos de cultivo usando un buffer de disociación (0,02 % EDTA en PBS, Gibco) durante 1 min, y se recoge por centrifugación a 200 g a ta durante 5 min en buffer de ensayo (partes iguales de BSS de Hank (HBSS, Bioconcept) y DMEM (glucosa baja, sin rojo fenol, Gibco)). Después de incubación durante 45 min (37° C y 5 % CO₂) en presencia de 1 µM Fluo-4 y 0,04 % Pluronic F-127 (ambos de Molecular Probes), 20 mM HEPES (Gibco) en buffer de ensayo, las células se lavaron con buffer de ensayo y se volvieron a suspender en buffer de ensayo, entonces se sembraron en placas de ensayo FLIPR de 384 celdas (Greinar) a 50.000 células en 66 µl por celda, y se sedimentaron por centrifugación.

Se preparan soluciones de stock de compuestos de ensayo a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyen serialmente en buffer de ensayo a concentraciones requeridas para las curvas de respuesta de dosis de inhibición. Como agonista se usa prostaglandina D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA).

Se opera un instrumento FLIPR 384 (Molecular Devices) según las instrucciones estándares del fabricante, agregando 4 µl de compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO y se diluye antes del experimento en buffer de ensayo para obtener la concentración final deseada. Entonces se agregan 10 µl de 80 nM prostaglandina D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA) en buffer de ensayo, suplementado con albúmina de suero bovino 0,8 % (contenido de ácido graso <0,02 %, Sigma), para obtener una concentración final de 10nM y 0,1 %, respectivamente. Los cambios en la fluorescencia se monitorean antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a $\lambda_{ex}=488$ nm y $\lambda_{em}=540$ nm. Los valores pico de emisión por encima del nivel de base después de la adición de la prostaglandina D₂ se exportan luego de restar la línea de base. Los valores se normalizan a control de alto nivel (sin agregar ningún compuesto de prueba) después de restar el valor de la línea de base (sin agregar prostaglandina D₂). Se usa el programa XLfit 3.0 (IDBS) para ubicar los datos en la curva de la ecuación de respuesta a la dosis en un emplazamiento único ($A + \frac{(B-A)}{1 + ((C/x)^D)}$) y para calcular los valores IC₅₀.

Análisis del antagonista:

Los compuestos de Fórmula I antagonizan la actividad del receptor hCRTH₂ causada por la prostaglandina D₂ con una IC₅₀ menor a 10 µM según se ejemplifica en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

Nombre del Compuesto	hCRTH ₂ FLIPR IC ₅₀ [µM]
Ácido (±)-[3-(metil-fenil-carbamoil)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	0,011
Ácido (±)-[3-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	0,013
Ácido (±)-[3-(bencidril-metil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético	0,017

Ácido acético	(±)-{3-[(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-	0,020
Ácido acético	(±)-{3-[metil-(2-trifluormetil-fenil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-	0,045
Ácido acético	(+)-{3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-	0,028
Ácido acético	(+)-{3-(azocan-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-	0,046
Ácido acético	(±)-{3-[bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-	0,036
Ácido acético	{3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-	0,067
Ácido acético	(-)-{6-fluor-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-	0,599

Los compuestos de la invención se pueden formular como el ingrediente activo según procedimientos conocidos per se para dar preparaciones farmacéuticas de las siguientes composiciones:

Ejemplo E-01: Solución de gelatina

- 5 Una solución acuosa estérilmente filtrada, con 20 % de ciclodextrinas como solubilizadores, de uno de los compuestos de Fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes (por ejemplo, Ejemplo A-02 como ingrediente activo), se mezcla de tal manera en condiciones asépticas, con calor, con una solución de gelatina estéril que contiene fenol como preservante, que 1,0 ml de solución tiene la siguiente composición:

ingrediente activo	3 mg
10 gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
agua dest. con 20 % de ciclodextrinas como solubilizadores	1,0 ml

Ejemplo E-02: Sustancia seca estéril para inyección

- 15 Se disuelven 5 mg de uno de los compuestos de Fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes (por ejemplo, Ejemplo B-02) como ingrediente activo en 1 ml de una solución acuosa con 20 mg de manitol y 20 % de ciclodextrinas como solubilizadores. La solución se filtra en condiciones de esterilidad y se introduce en condiciones asépticas en una ampolla de 2 ml, bien congelada y liofilizada. Antes de usarse, el liofilizado se disuelve en 1 ml de agua destilada o 1 ml de solución salina fisiológica. La solución se administra intramuscular o intravenosamente.
- 20 Esta formulación también puede ser introducida en una ampolla para inyección de doble cámara.

Ejemplo E-03: Tabletas recubiertas con película

Los siguientes ingredientes se usan para la preparación de 10.000 tabletas, cada una con un contenido de 100 mg del ingrediente activo:

	ingrediente activo	1000 g
	almidón de maíz	680 g
5	silíce coloidal	200 g
	estearato de magnesio	20 g
	ácido esteárico	50 g
	almidón de carboximetilo de sodio	250 g
	agua	cantidad necesaria

- 10 Se procesa una mezcla de uno de los compuestos de Fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes (por ejemplo, Ejemplo B-10) como ingrediente activo, 50 g de almidón de maíz y la sílice coloidal, con una pasta de almidón, hecha con 250 g de almidón de maíz y 2,2 kg de agua desmineralizada, para formar una masa húmeda. Esta es forzada a través de un colador que tiene un tamaño de malla de 3 mm y se seca a 45° C durante 30 min en un secador de lecho fluido. Los granulados secos se presionan a través de un colador que tiene un tamaño de malla de 1 mm, mezclado con una mezcla precolada (colador de 1 mm) de 330 g de almidón de maíz, el estearato de magnesio, el ácido esteárico y el almidón de carboximetilo de sodio, y se comprimen para formar tabletas ligeramente biconvexas.
- 15

Ejemplo E-04: Cápsulas blandas

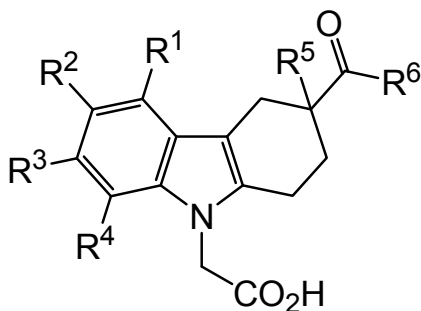
- 20 Se preparan 5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una con 0,05 g de uno de los compuestos de Fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes (por ejemplo C-03) como ingrediente activo:

	ingrediente activo	250 g
	Lauroglykol®	2 litros

- 25 El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laureato de propilén glicol, Glattefossé S. A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. Entonces se introducen porciones de 0,42 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda usando una máquina rellena de cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazoles de la fórmula I:



I

- 5 en la que

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, o formilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo, o -CF₃;

R⁶ representa alcoxi, arilalcoxi, o -NR⁷R⁸;

- 10 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo, ciano-alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, fenilcarbonilo, cicloalquilo, piridil-alquilo, tienil-alquilo, furanil-alquilo, o imidazolil-alquilo; o

R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un sistema heterocíclico anular de 5, 6, 7 u 8 miembros con uno a tres heteroátomos que son seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y dicho sistema anular está opcionalmente sustituido con (i) uno o dos anillos benceno enlazados, dichos anillos benceno están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno, -CF₃, y -OCF₃; (ii) un anillo fenil no sustituido; (iii) un anillo fenil mono- o di- sustituido, en la que los sustituyentes son independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, y -OCF₃; o (iv) fenilalquilo en la que la porción alquilo está sustituida con fenilo;

- 20 o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, un diastereómero ópticamente puro, una mezcla de diastereómeros, una mezclas de enantiómeros y diastereómeros, tales como un racemato diastereomérico, una forma meso o un isómero geométrico; o un solvato o forma morfológica; o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en el que los términos "alquilo" y "cicloalquilo", si no se indica explícitamente en contra, tienen los significados siguientes:

- 25 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo alifático saturado que incluye una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo que contiene 1 a 7, átomos de carbono, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre alquenilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilendioxo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, arilo, arilalquenilo, arilalquiloxi, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilsulfino, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, heterociclilo, hidroxilo, mercapto, y nitro, ligado a cualquier átomo de carbono de la porción alquilo.

- 35 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación cualquiera, se refiere a una porción de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, en el que en los grupos cicloalquilo policíclicos uno de los anillos distales puede ser aromático; en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno individual e independientemente seleccionados entre alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilendioxo, alquilsulfino, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalquiloxi, arilalquilo, ariloxi, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, ariltio, ariltioalquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto y nitro.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, o formilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo, o -CF₃;

R⁶ representa alcoxi; arilalcoxi; arilalcoxi mono-, di-, o tri-sustituido, sustituido independientemente en la porción arilo con halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, -OCF₃; o -NR⁷R⁸;

5 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno; alquilo; ciano-alquilo; alqueno; arilo; arilo mono-, di-, o tri-sustituido, sustituido independientemente en la porción arilo con halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, -OCF₃; arilalquilo; arilalquilo mono-, di-, o tri-sustituido, sustituido independientemente en la porción arilo con halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, -OCF₃; fenilcarbonilo; fenil alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi en el anillo fenilo; ciclalquilo; piridil-alquilo; tienil-alquilo; furanil-alquilo; o imidazolil-alquilo; o

10 R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un sistema heterocíclico anular de 5, 6, 7 u 8 miembros con uno a tres heteroátomos que son seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y dicho sistema anular está opcionalmente sustituido con (i) uno o dos anillos benceno enlazados, dichos anillos benceno están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno, -CF₃, -OCF₃; (ii) un anillo fenil no sustituido; o (iii) un anillo fenil mono- o di-sustituido, sustituido con halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CF₃, o -OCF₃;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹, R², R³ y R⁴ representan alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, o trifluorometilo.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan metilo, trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, o yodo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁷ representa alqueno, alquilo, aril-alquilo C1-C4, cicloalquilo, tienil-alquilo C1-C4, furanil-alquilo C1-C4, piridil-alquilo C1-C4, o imidazolil-alquilo C1-C4; y R⁸ representa hidrógeno, arilo, aril-alquilo C1-C4, furanil-alquilo C1-C4, piridil-alquilo C1-C4, o tienil-alquilo C1-C4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R⁷ representa hidrógeno, alilo, 2-ciano-etilo, metilo, butilo, etilo, isopropilo, bencilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, fenilpropilo, ciclohexilo, o tiofen-3-ilmetilo; y R⁸ representa fenilo, 2-bencil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-benzoil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-metoxi-bifenil-3-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, bencilo, difenilmetilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 2-piridin-2-il-etilo, 4-fenil-bencilo, 3,4-dicloro-bencilo, 2,4-dicloro-bencilo, difluorometoxi-bencilo, 2-cloro-bencilo, 4-cloro-bencilo, 2-metilsulfanil-bencilo, 2-fluor-bencilo, 3-fluor-bencilo, 4-fluor-bencilo, 2-trifluorometil-bencilo, 3-trifluorometil-bencilo, 2,4-difluor-bencilo, 2,5-difluor-bencilo, 2,6-difluor-bencilo, 3,5-difluor-bencilo, 4-cloro-2-fluor-bencilo, (2-fluor-fenil)-etilo, (3-fluor-fenil)-etilo, (4-fluor-fenil)-etilo, (4-cloro-fenil)-etilo, (2,6-dicloro-fenil)-etilo, naftalen-1-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, indan-2-ilo, o 2,2-difenil-etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un anillo dihidro-dibenzo[b,f]azocina, dihidro-indol, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, o dibenzoazepina.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en 11,12-dihidro-6H-dibenzo[b,f]azocin-5-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-ilo, 6,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-5-ilo, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, dibenzo[b,f]azepin-5-ilo, 1H,3H-benzo[d,e]isoquinolin-2-ilo, 4-bencidril-piperacin-1-ilo, y azocan-1-ilo.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R⁶ representa (R)-1-fenil-etiloxi o benciloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, o trifluorometilo;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo;

R⁶ representa fenilalcoxi o -NR⁷R⁸;

5 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno; alquilo; ciano-alquilo; alqueno; fenilo opcionalmente mono-sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, fenilalquilo o fenilcarbonilo; fenilo, di-sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado entre halógeno, alcoxi y fenilo; fenilalquilo opcionalmente sustituido en la porción alquilo por fenilo u opcionalmente sustituido en el anillo fenilo por metilendioxi; fenilalquilo que está di-sustituido con halógeno o mono-sustituido con halógeno, -CF₃, -OCHF₂, alquilo o alquilsulfanilo; naftilo; naftil-alquilo; cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con un anillo benceno enlazado; piridil-alquilo; o tienil-alquilo; o

10 R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un sistema heterocíclico anular de 5, 6, 7 u 8 miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y dicho sistema anular está opcionalmente sustituido con (i) uno o dos anillos benceno enlazados, dichos anillos benceno están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi y -CF₃; (ii) un anillo fenilo mono-sustituido sustituido con halógeno; o (iii) fenilalquilo, en la que la porción alquilo está sustituida con fenilo.

15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

ácido [3-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido {3-[(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-metil-3-(feniltiofen-3-ilmetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

20 ácido [3-(bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido {3-[(4-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

ácido [3-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(bencil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido {3-[fenil(3-fenil-propil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

25 ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido {3-[(3,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

ácido [3-(allil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido {3-[bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

ácido {3-[metil-(2-trifluorometil-fenil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

30 ácido [3-(metil-fenil-carbamoil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-metil-3-(metil-o-tolil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(2-bencil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(dibenzo[b,f]azepin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(etil-naftalen-1-il-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

35 ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido {3-metil-3-[fenil(3-fenilpropil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

ácido [3-(etil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(feniltiofen-3-ilmetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

40 ácido {3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

ácido [3-(bencil-fenetil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

- ácido [3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(ciclohexil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[(3-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-metil-3-(fenetil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 5 ácido [3-(2-metoxi-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(alil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-fenetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(fenetil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(metil-o-tolil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 10 ácido {3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(metil-fenil-carbamoil)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[(4-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- 15 ácido [3-(4-metoxi-bifenil-3-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-fluor-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [7-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- 20 ácido {3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido {(R)-3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(isopropil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[(3,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 25 ácido [6-ciano-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(2-bencil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-isopropil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 30 ácido [3-(11,12-dihidro-6H-dibenzo[b,f]azocin-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(metil-fenetil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-bromo-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(3-benzoil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-dibencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- 35 ácido [3-(etil-naftalen-1-il-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido {3-[(3-fluor-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido {3-[bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;

- ácido (3-fenil-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-(isopropil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-difenilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 5 ácido [3-(5-cloro-2-metoxi-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(butil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(etil-(4-trifluormetoxi-fenil)-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-yodo-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 10 ácido [6-metoxi-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- (R)-1-fenil-etil ester de ácido 9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico;
- ácido {(S)-3-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il}-acético;
- ácido [3-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]azepin-5-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [8-cloro-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 15 bencil éster de ácido 9-carboximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxílico;
- ácido [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y
- ácido [3-(ciclohexil-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido [3-bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- 25 ácido [3-(bencil-fenil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(azocan-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-fenil-carbamoil-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- 30 ácido [3-(metil-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-fluor-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-fluor-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-fluor-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperacin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 35 ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-bencil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-bencil-((S)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;

- ácido [3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 5 ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-etil-3-(3-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-etil-3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-cloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-fenetil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 10 ácido [3-metil-3-(2-metilsulfanil-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-etil-3-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-[bencil-((R)-1-fenil-etil)-carbamoil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-etil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 15 ácido [3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-metil-3-(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-[bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-butyl-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 20 ácido [3-(4-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(4-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-difluormetoxi-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 25 ácido [3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-etil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-metil-3-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-etil-3-(2-fluor-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(4-cloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 30 ácido [3-[bencil-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-metil-3-(4-pentil-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(4-cloro-2-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(azocan-1-carbonil)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2-fluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 35 ácido [3-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido (3-[bencil-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-acético;
- ácido [3-(2,4-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [8-cloro-3-[4-(4-fluor-fenil)-piperacin-1-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [8-cloro-3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(2,6-difluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 5 ácido [3-[bencil-(3-fluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencidril-metil-carbamoil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(3-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 10 ácido [3-(4-fluor-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-isopropil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(3,5-difluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 15 ácido [3-[bencil-(2-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(4-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(1H,3H-benzo[d,e]isoquinolin-2-carbonil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(2,5-difluor-bencil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(3-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 20 ácido [3-metil-3-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(3,5-difluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencil-metil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 25 ácido [8-cloro-3-(2,2-difenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(3-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(4-bencidril-piperacin-1-carbonil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(4-cloro-2-fluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-(bencidril-carbamoil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 30 ácido [3-(2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(2-trifluormetil-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-(2,5-difluor-bencil)-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- 35 ácido [8-cloro-3-(indan-2-il-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [3-[bencil-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-carbamoil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
- ácido [6-fluor-3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [6-fluor-3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(bencil-cianometil-carbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;

ácido [3-(2,3-dicloro-bencilcarbamoil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; y

5 ácido [7-metil-3-(metil-fenil-carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 13, para usar como medicamento.

15 El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades alérgicas o problemas de inmunidad tanto crónicos como agudos que comprenden asma alérgica, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoidea, nefritis alérgica, conjuntivitis, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, cuadros sistémicos de las células mástil, shock anafiláctico, urticaria, eczema, picazón, inflamación, lesiones isquémicas y de irrigación, problemas cerebrovasculares, pleuritis, colitis ulcerante, y enfermedades relacionadas con eosinófilos, tales como Síndrome de Churg-Strauss y sinusitis, y enfermedades relacionadas con basófilos, tales como leucemia basófilay leucocitosis basófila