

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 079**

51 Int. Cl.:

C07D 209/88 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2011** **E 11715042 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014** **EP 2558447**

54 Título: **Derivados de 3-(heteroaril-amino)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol y su uso como moduladores del receptor de prostaglandina D2**

30 Prioridad:

22.03.2010 WO PCT/IB2010/051228

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

04.12.2014

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**AISSAOUI, HAMED;
FRETZ, HEINZ;
HAZEMANN, JULIEN;
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA y
SIEGRIST, ROMAIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 524 079 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 3-(heteroaril-amino)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol y su uso como moduladores del receptor de prostaglandina D₂

Campo de la invención:

- 5 La presente invención se refiere a derivados de ácido 3-(heteroaril-amino)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)-acético de la fórmula (I) y a su uso como moduladores del receptor de prostaglandina, más particularmente como moduladores del receptor de prostaglandina D₂ ("receptor DP"), en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos mediados por prostaglandina, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a procedimientos para su preparación. En particular, tales derivados pueden ser usados solos o en composiciones
- 10 farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o trastornos alérgicos o inmunitarios tanto agudos como crónicos, tales como asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma grave, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos sistémicos de mastocitos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que incluyen vasculitis de vasos pequeños como el síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos específicos de órganos de estos últimos), síndromes hipereosinofílicos como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis con reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angiolinfoides con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica y síndrome de DRESS (Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos Relacionados con Fármacos); y enfermedades relacionadas con basófilos, incluyendo leucemia basofílica y leucocitosis basofílica.

Antecedentes de la invención

- 25 En respuesta a la exposición a alérgenos en las condiciones alérgicas, los mastocitos se activan y se liberan mediadores como histamina, tromboxano A₂ (TxA₂), cisteinil-leucotrienos (CysLTs) y prostaglandina D₂ (PGD₂). Estos mediadores interactúan con sus receptores respectivos y causan efectos fisiológicos tales como la permeabilidad vascular incrementada, edema, prurito, congestión nasal y pulmonar, broncoconstricción y secreción mucosa. Una permeabilidad vascular incrementada por ejemplo, permite una infiltración excesiva de leucocitos eosinófilos y basófilos en el tejido y aumenta así la respuesta alérgica.

- 30 Los tratamientos actuales de enfermedades alérgicas comprenden agentes que pueden bloquear o interrumpir de otro modo tales interacciones, *por ejemplo* anti-histaminas (antagonistas del receptor de histamina H₁), antagonistas del receptor de leucotrieno, agonistas del receptor beta-adrenérgico y corticosteroides. En general, los tratamientos con anti-histaminas y antagonistas de leucotrienos tienen una eficacia limitada y el uso prolongado de corticosteroides está asociado a menudo con efectos secundarios no deseados.

- 35 La PGD₂ es un agonista conocido que actúa sobre dos receptores acoplados a proteínas G, el receptor DP₁ de PGD₂ y el receptor CRTH₂ (molécula homóloga del receptor quimiotáctico expresada en células Th₂) recientemente identificado (mencionado también como el "receptor DP₂").

- 40 Se cree que los niveles elevados de PGD₂ causan inflamación como se observa en enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, asma alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y similares. Se considera, en consecuencia, que el bloqueo de la interacción de PGD₂ con sus receptores es una estrategia terapéutica útil para el tratamiento de tales enfermedades.

El documento WO 01/79169 divulga derivados de ácido (tetrahydrocarbazol-1-il)acético como antagonistas del receptor de PGD₂.

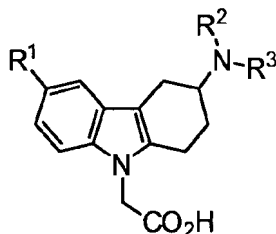
- 45 El documento GB 2388540 divulga el uso de ramatrobano (ácido (3R)-3-(4-fluorobencen-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-9-propiónico), un antagonista del receptor TxA₂ (mencionado también como el "receptor TP") con una actividad antagonista adicional sobre CRTH₂, para la profilaxis y tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica. En T. Ishizuka y colaboradores, *Cardiovascular Drug Rev.* 2004, 22(2), 71-90 se describen los efectos del ramatrobano sobre la fase tardía de la inflamación. Además, se ha informado la biodisponibilidad oral del ramatrobano y su capacidad para inhibir la migración de eosinófilos inducida por prostaglandina D₂ *in vitro* (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305(1), p. 347-352 (2003)).

- 50 Los documentos WO 03/097598 y WO 03/097042 describen análogos del Ramatrobano con actividad antagonista de CRTH₂. Ulven y colaboradores, *J. Med. Chem.* 2005, 48(4), 897-900 divulgan análogos del ramatrobano adicionales.

El documento WO 08/017989 divulga derivados del ácido (3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)-acético con actividad antagonista de CRTH₂.

Descripción detallada de la invención

1) La presente invención se refiere a derivados de 3-(heteroaril-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol de la fórmula (I),



(I)

en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halógeno, trifluorometoxi o trifluorometilo;

R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₂); y

R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se eligen independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fenilo;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Los compuestos de la fórmula (I) según la modalidad 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un enlace doble pueden estar presentes en la configuración (Z) o (E) a menos que se indique algo diferente. Así los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o, de preferencia, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse en una forma conocida por un experto en la técnica.

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos según la invención y se pretende que tengan aplicación uniformemente en toda la especificación y reivindicaciones a menos que una definición diferente expuesta expresamente proporcione una explicación más amplia o más restringida.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo (C_x-C_y)" (donde cada uno de x e y es un número entero), se refiere a un grupo alquilo según se definió anteriormente que contiene de x a y átomos. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₄) contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

En caso de que "R¹" represente "alquilo (C₁-C₄)" el término significa grupos alquilo (C₁-C₄) según se definieron anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

En caso de que "R²" represente "alquilo (C₁-C₄)" el término significa grupos alquilo (C₁-C₄) según se definieron anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo; el más preferido es metilo. En caso de que "R³" represente "heteroarilo que está sustituido con alquilo (C₁-C₄)" el término "alquilo (C₁-C₄)" significa grupos alquilo (C₁-C₄) según se definieron anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es según se definió anteriormente. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi según se definió anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₄) contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

En caso de que "R¹" represente "alcoxi (C₁-C₄)" el término significa grupos alcoxi (C₁-C₄) según se definieron anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El grupo metoxi es preferido.

En caso de que "R³" represente "heteroarilo que está sustituido con alcoxi (C₁-C₄)" el término "alcoxi (C₁-C₄)"

significa grupos alcoxi (C₁-C₄) según se definieron anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

El término "alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃)" se refiere a un grupo alquilo (C₂-C₃) según se definió anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi (C₁-C₂) según se definió anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) son metoxi-etilo (principalmente 2-metoxi-etilo), metoxi-propilo (principalmente 2-metoxi-propilo y 3-metoxi-propilo), etoxi-etilo (principalmente 2-etoxi-etilo) y etoxi-propilo (principalmente 2-etoxi-propilo y 3-etoxi-propilo). Se prefiere 2-metoxi-etilo.

El término "cicloalquilo (C₃-C₆)", usado solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo (C₃-C₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopropilo.

El término "cicloalquilo (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₂)" significa un grupo alquilo (C₁-C₂) según se definió anteriormente en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo (C₃-C₆) según se definió anteriormente. Ejemplos de grupos cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₂) son ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclopropil-etilo (principalmente 1-ciclopropil-etilo y 2-ciclopropil-etilo), ciclobutil-etilo (principalmente 1-ciclobutil-etilo y 2-ciclobutil-etilo), ciclopentil-etilo (principalmente 1-ciclopentil-etilo y 2-ciclopentil-etilo) y ciclohexil-etilo (principalmente 1-ciclohexil-etilo y 2-ciclohexil-etilo). Se prefiere ciclopropil-metilo.

El término "fluoroalquilo (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alquilo según se definió anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono en los que de uno a nueve átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor.

En caso de que "R²" represente "fluoroalquilo (C₁-C₄)" el término significa un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) según se definió anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos preferidos son 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El más preferido es 2,2-difluoroetilo.

En caso de que "R³" represente "heteroarilo que está sustituido con fluoroalquilo (C₁-C₄)", el término "fluoroalquilo (C₁-C₄)" significa un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) según se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos preferidos son difluorometilo y trifluorometilo. El más preferido es trifluorometilo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En caso de que "R¹" represente "halógeno" el término significa preferiblemente flúor y cloro y muy especialmente flúor.

En caso de que "R³" represente "heteroarilo que está sustituido con halógeno" el término "halógeno" significa preferiblemente flúor, cloro y bromo, más preferiblemente flúor y cloro y lo más preferiblemente cloro.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente el término "heteroarilo" significa un anillo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los más preferidos son los sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno. Ejemplos de tales grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. Ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son piridilo (principalmente piridin-2-ilo), pirimidilo (principalmente pirimidin-2-ilo), benzoxazolilo (principalmente benzoxazol-2-ilo), benzotiazolilo (principalmente benzotiazol-2-ilo) y quinazolinilo (principalmente quinazolin-2-ilo y quinazolin-4-ilo). Ejemplos preferidos adicionales son isoxazolilo (principalmente isoxazol-3-ilo), tiazolilo (principalmente tiazol-2-ilo), tiadiazolilo (principalmente tiadiazol-2-ilo), pirazolilo (principalmente pirazol-3-ilo) y quinoxalinilo (principalmente quinoxalin-2-ilo). Se prefieren más preferidos pirimidilo (principalmente pirimidin-2-ilo), benzoxazolilo (principalmente benzoxazol-2-ilo) y benzotiazolilo (principalmente benzotiazol-2-ilo). El más preferido es pirimidilo (principalmente pirimidin-2-ilo). El grupo heteroarilo puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o tri-sustituido (preferiblemente no sustituido o mono-sustituido y lo más preferiblemente mono-sustituido), en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fenilo (y principalmente halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fenilo). Ejemplos de los grupos heteroarilo no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos son 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 4-metil-pirimidin-2-ilo, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 5-fenil-pirimidin-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, 5-fluoro-benzoxazol-2-ilo, 5-cloro-benzoxazol-2-ilo, 6-cloro-benzoxazol-2-ilo,

benzotiazol-2-ilo, 5-fluoro-benzotiazol-2-ilo, 6-fluoro-benzotiazol-2-ilo, 5-cloro-benzotiazol-2-ilo, 6-cloro-benzotiazol-2-ilo, quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, 2-metil-quinazolin-4-ilo y 2-trifluorometil-quinazolin-4-ilo. Ejemplos adicionales son isoxazol-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-*terc*-butil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 4-*terc*-butil-tiazol-2-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 5-metil-tiadiazol-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 5-ciclopropil-pirimidin-2-ilo, 6-fluoro-benzoxazol-2-ilo y quinoxalin-2-ilo. Ejemplos preferidos son 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-benzoxazol-2-ilo, 5-cloro-benzoxazol-2-ilo, 5-cloro-benzotiazol-2-ilo y 6-cloro-benzotiazol-2-ilo. Ejemplos preferidos adicionales son 6-fluoro-benzoxazol-2-ilo, 5-fluoro-benzotiazol-2-ilo y 6-fluoro-benzotiazol-2-ilo. El más preferido es 5-cloro-pirimidin-2-ilo.

2) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según la modalidad 1), en los que

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halógeno, trifluorometoxi o trifluorometilo;

R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_4) o cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2); y

R^3 representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fenilo;

y a las sales (en particular, a sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

3) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según la modalidad 1), en los que

R^1 representa hidrógeno, metilo, metoxi, halógeno (principalmente, flúor o cloro) o trifluorometilo;

R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_4) o cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2); y

R^3 representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono- o di-sustituido (principalmente, no sustituido o mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fenilo;

y a las sales (en particular, a sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

4) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) o 2), en los que

R^1 representa hidrógeno, halógeno (principalmente flúor) o trifluorometilo;

R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_4) o cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2); y

R^3 representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fenilo;

y a las sales (en particular, a sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 4), en los que

R^1 representa halógeno (principalmente flúor);

R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, 2-metoxi-etilo, 2,2-difluoroetilo o ciclopropil-metilo; y

R^3 representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con halógeno (principalmente flúor o cloro), metoxi, trifluorometilo o fenilo;

y a las sales (en particular, a sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

6) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 4), en los que

R^1 representa flúor, cloro o trifluorometilo;

R^2 representa hidrógeno, metilo, 2-metoxi-etilo o ciclopropil-metilo; y

R^3 representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con flúor o cloro;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

7) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 6), en los que

R^1 representa flúor;

5 R^2 representa metilo o 2-metoxi-etilo; y

R^3 representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con flúor o cloro;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

8) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 6), en los que

10 R^1 representa flúor;

R^2 representa hidrógeno o metilo; y

R^3 representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con flúor, cloro o trifluorometilo (principalmente flúor o cloro);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15 9) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 4), en los que

R^1 representa hidrógeno, halógeno (principalmente flúor) o trifluorometilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 10) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 6), en los que

R^1 representa halógeno (principalmente flúor);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

11) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 4), 9) o 10), en los que

25 R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3) o cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

12) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 5) o 9) a 10), en los que

R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 2-metoxi-etilo, 2,2-difluoroetilo o ciclopropil-metilo;

30 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

13) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 6) u 8) a 10), en los que

R^2 representa hidrógeno o metilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 14) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 10), en los que

R^2 representa alquilo (C_1-C_4) (principalmente, metilo);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40 15) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 4) o 9) a 14), en los que

R^3 representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fenilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 5 16) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 5) o 9) a 14), en los que

R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con halógeno (principalmente, flúor o cloro), metoxi, trifluorometilo o fenilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 10 17) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1), 3) o 9) a 14), en los que

R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con halógeno, cicloalquilo (C₃-C₆) o fluoroalquilo (C₁-C₄) (y principalmente, flúor, cloro, ciclopropilo o trifluorometilo);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 15 18) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 5) u 8) a 14), en los que

R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con flúor, cloro o trifluorometilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

19) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 14), en los que

- 20 R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con flúor, cloro o trifluorometilo (principalmente mono-sustituido con flúor o cloro), en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirimidilo (principalmente, pirimidin-2-ilo), benzoxazolilo (principalmente, benzoxazol-2-ilo) y benzotiazolilo (principalmente, benzotiazol-2-ilo);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 25 20) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 5) u 8) a 14), en los que

R³ representa pirimidin-2-ilo no sustituido o mono-sustituido con halógeno, metoxi, trifluorometilo o fenilo (y principalmente no sustituido o mono-sustituido en la posición 5 por flúor, cloro o trifluorometilo);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 30 21) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 14), en los que

R³ representa 5-cloro-pirimidin-2-ilo;

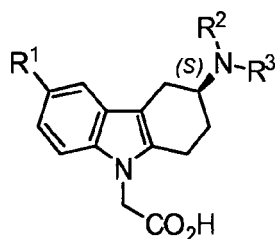
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 35 22) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 14), en los que

R³ representa un grupo benzoxazol-2-ilo o benzotiazol-2-ilo, grupos que están mono-sustituidos opcionalmente con flúor o cloro;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

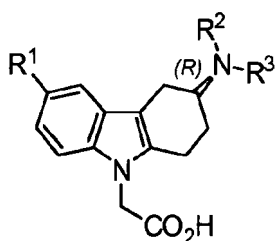
- 40 23) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 22), en los que la configuración absoluta del estereocentro es como se ilustra en la fórmula I_{St1}



(Ist1)

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

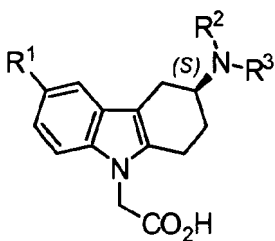
- 24) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las modalidades 1) a 22), en los que la configuración absoluta del estereocentro es tal como se ilustra en la fórmula Ist2



(Ist2)

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 25) Una modalidad adicional de la invención se refiere a compuestos según la modalidad 1), que son también compuestos de fórmula Ist1



(Ist1)

en la que

R¹ representa flúor o cloro (principalmente flúor);

- R² representa hidrógeno o metilo (principalmente metilo); y

R³ representa pirimidin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5 con flúor o cloro; benzoxazol-2-ilo que está mono-sustituido en las posiciones 5 o 6 con flúor; o benzotiazol-2-ilo que está mono-sustituido en las posiciones 5 o 6 con flúor;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 26) Compuestos preferidos de fórmula (I) según se define en la modalidad 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

- ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;
- ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;
- ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- 5 ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3R)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- 10 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-metilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- 15 ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- 20 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-metilquinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(etil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(propil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(isopropil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(ciclopropilmetil)-amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- 25 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-fenilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-metoxipirimidin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- 30 ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropiridin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(3-((5-cloropiridin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- 35 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
- ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético; y
 ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2,2-difluoroetil)-amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 27) Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) según se definieron en la modalidad 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido (3S)-2-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinoxalin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-metiltiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

10 ácido 2-(3-((4-(terc-butil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(3-((5-(terc-butil)isoxazol-3-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

15 ácido 2-(6-fluoro-3-(isoxazol-3-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metilisoxazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(6-cloro-3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

20 ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético; y
 ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;
 o sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;

25 debe entenderse para cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente, que un estereocentro que no es asignado específicamente, puede estar en la configuración absoluta (*R*) o en la configuración absoluta (*S*).

A menos que se plantee específicamente de otro modo, los términos y nombres generales usados anteriormente, o de aquí en adelante tienen de preferencia en el contexto de esta publicación los siguientes significados: cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se tiene la intención de referirse también a un único compuesto, sal o similares.

30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o de bases, orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Puede remitirse a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de la fórmula (I) según cualquiera de las modalidades 1) a 27), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades o trastornos alérgicos o inmunitarios tanto agudos como crónicos, incluyendo asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma grave, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos sistémicos de mastocitos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden
 40 vasculitis de vasos pequeños, como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos específicos de órganos de estos últimos), síndromes hipereosinofílicos como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis con reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells),
 45 leucemia eosinofílica crónica y síndrome de DRESS (Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos

Relacionados con Fármacos); y enfermedades relacionadas con basófilos, incluyendo leucemia basofílica y leucocitosis basofílica.

En una modalidad preferida, los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las modalidades 1) a 27), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser usados para la preparación de un medicamento y son apropiados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma grave, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a alimentos, trastornos sistémicos de mastocitos, choque anafiláctico, urticaria y eczema.

En otra modalidad preferida, los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las modalidades 1) a 27), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar para la preparación de un medicamento y son apropiados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños, como el síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos específicos de órganos de estos últimos), síndromes hipereosinofílicos como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis con reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angioloide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica y síndrome de DRESS (Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos).

En todavía otra modalidad preferida, los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las modalidades 1) a 27), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser usados para la preparación de un medicamento y son apropiados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basofílica y leucocitosis basofílica.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las modalidades 1) a 27) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La presente invención se refiere también a sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas y formulaciones de compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las modalidades 1) a 27).

Una composición farmacéutica según la presente invención contiene por lo menos un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las modalidades 1) a 27) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como agente activo y opcionalmente, vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

Los compuestos de la fórmula (I) según cualquiera de las modalidades 1) a 27) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (especialmente por vía oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de un modo conocido por cualquier experto en la especialidad (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) originando los compuestos descritos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias con valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículos sólidos o líquidos compatibles terapéuticamente, inertes, no tóxicos, adecuados y si se desea, adyuvantes farmacéuticos de uso habitual.

La presente invención también divulga un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las modalidades 1) a 27), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, especialmente compuestos de la fórmula (I) marcados con H^2 (deuterio), que son idénticos a los compuestos de la fórmula (I) salvo que uno o más átomos han sido reemplazados cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada habitualmente en la naturaleza. Los compuestos de la fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados con H^2 (deuterio) y sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por el isótopo más pesado H^2 (deuterio) puede llevar a una estabilidad metabólica mayor, dando como resultado por ejemplo una semivida *in-vivo* aumentada o menores exigencias de dosificación, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado por ejemplo un perfil de seguridad mejorado. En una modalidad de la invención, los compuestos de la fórmula (I) no se marcan isotópicamente, o se marcan solo con uno o más átomos de deuterio. En una sub-modalidad, los compuestos de la fórmula (I) no se marcan isotópicamente en absoluto. Los compuestos de la fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar en analogía con los procedimientos descritos más adelante, pero empleando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I_{ST1}) o (I_{ST2}) en este texto se refiere también a que las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, son apropiadas y útiles. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) tienen aplicación por supuesto cambiando lo que haya que cambiar para los compuestos de fórmula (I_{ST1}) y los compuestos de fórmula (I_{ST2}), así como también a las sales y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula (I_{ST1}) o de fórmula (I_{ST2}). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades según esta invención.

A menos que se emplee con referencia a temperaturas, el término “aproximadamente” (o alternativamente “alrededor de”) colocado antes de un valor numérico “X” se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X, a X más 10 % de X y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X, a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “aproximadamente” (o alternativamente “alrededor de”) colocado antes de una temperatura “Y” se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C a Y más 10°C y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 5°C a Y más 5°C. Además, el término “temperatura ambiente” (rt) como se emplea en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25°C.

Cada vez que se usa la palabra “entre” para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los valores límite del intervalo indicado están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe que un intervalo de temperatura está entre 40°C y 80°C, esto significa que los valores límite 40°C y 80°C están incluidos en el intervalo o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

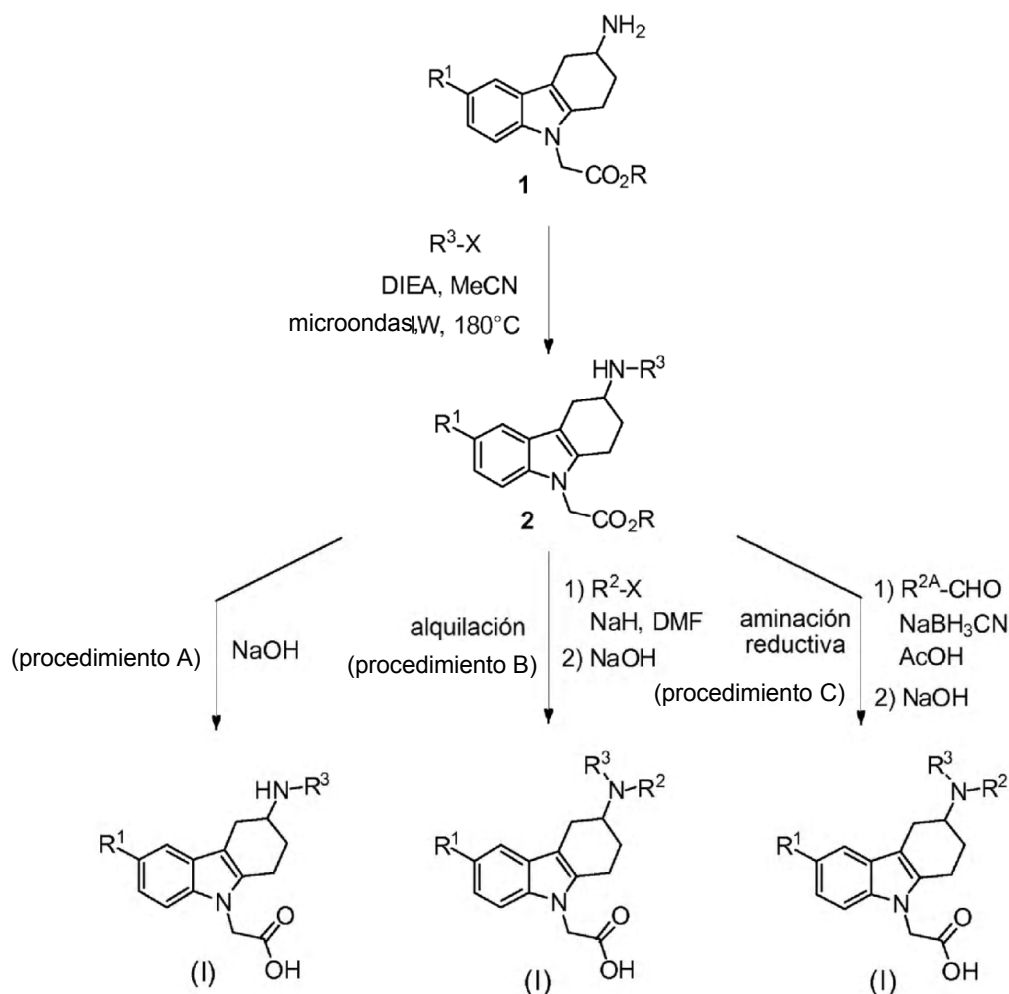
Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) modulan la activación de PGD₂ del receptor CRTH2. El efecto biológico de tales compuestos puede probarse en una diversidad de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. La capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para enlazarse al receptor CRTH2 puede medirse empleando procedimientos similares a los descritos en la bibliografía (Arimura A. y colaboradores, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 298(2), 411-419; y Sawyer N. y colaboradores, *Br. J. Pharmacol.* 2002, 137, 1163-1172, respectivamente) y por los ensayos descritos más adelante en la parte experimental.

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos según la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse según la secuencia de reacciones detallada en los esquemas más adelante en los que R¹, R² y R³ son como se definieron para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. En algunos ejemplos, los grupos genéricos R¹, R² y R³ podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas de reacción más adelante y en consecuencia, necesitarán el uso de grupos protectores (PG). Por ejemplo esto puede ser necesario para proteger grupos funcionales reactivos tales como los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde se les desea en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo “Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Se asumirá que tales grupos protectores están en el lugar apropiado en que se necesitan. En la siguiente descripción, por ejemplo, cuando se usa PG como grupo protector amino, se refiere preferiblemente a un grupo tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, o aliloxicarbonilo, lo más preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo. Además, L se refiere a un grupo saliente, tal como un grupo hidroxilo activado (por ejemplo un mesilato, tosilato o un triflato) o a un halógeno, en particular cloro o bromo. Además, R se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo, etilo o *tert*-butilo y mucho más preferiblemente etilo.

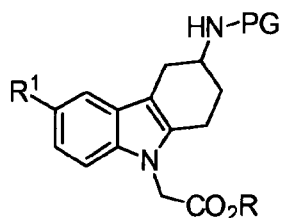
En general, todas las transformaciones químicas se pueden llevar a cabo según metodologías estándar bien conocidas como se describen en la bibliografía, o como se describen en los procedimientos más adelante. Los compuestos obtenidos pueden convertirse también en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una forma conocida *per se*.

En general, se pueden obtener compuestos de la fórmula (I) a partir de un derivado de éster **2**, en el que R representa alquilo (C₁-C₄) (preferiblemente metilo, etilo o *tert*-butilo y lo más preferiblemente etilo), siguiendo diferentes vías de síntesis. Los compuestos de la fórmula (I) en los que R² representa hidrógeno pueden obtenerse por saponificación del éster **2** con una base como LiOH, NaOH o KOH (principalmente, NaOH) en un disolvente tal como MeOH, EtOH, THF, acetona o MeCN (principalmente, MeCN) en presencia o ausencia de agua (esquema de reacción 1, procedimiento A). En forma alternativa (esquema de reacción 1, procedimiento B), se pueden obtener compuestos de la fórmula (I) por alquilación de derivados de éster **2** con un agente alquilante R²-X, en donde X es un grupo saliente tal como bromuro, yoduro o triflato, en presencia de una base como un carbonato alcalino (por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio) o hidruro sódico (principalmente, hidruro sódico) en presencia de un disolvente aprótico tal como DMF; seguido por una saponificación de la función éster con una base tal como LiOH, NaOH o KOH (principalmente, NaOH) en presencia o ausencia de agua. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener también por aminación reductiva de un derivado de éster **2** con un aldehído R^{2A}-CHO, en el que “R^{2A}-CH₂” representa R², en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico en un disolvente como AcOH; seguido por una saponificación de la función éster con una base tal como LiOH, NaOH o KOH (principalmente NaOH) en presencia o ausencia de agua (esquema de reacción 1, procedimiento C).

Los derivados de éster **2** pueden prepararse por ejemplo por medio de una reacción asistida por microondas del derivado de amina **1** o su sal de adición de ácidos (por ejemplo sal de HCl) con un halogenuro de heteroarilo R³-X, en el que X representa por ejemplo cloruro o bromuro, en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente aprótico tal como MeCN.

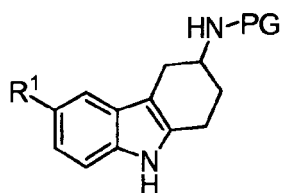


Los productos intermedios de la Estructura 1 se obtienen después de eliminación del grupo protector (PG) de un producto intermedio de la Estructura 3, empleando condiciones de reacción conocidas por un experto. Preferiblemente, el grupo protector es un grupo tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, o aliloxycarbonilo, lo más preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo. Un grupo *tert*-butoxicarbonilo puede ser eliminado preferiblemente con un ácido como HCl en un disolvente como dioxano.



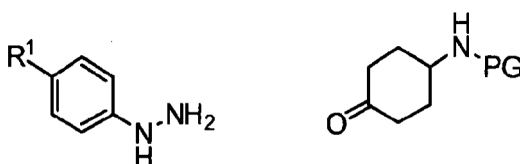
Estructura 3

Un producto intermedio de la Estructura 3 se genera haciendo reaccionar un producto intermedio de la Estructura 4 con un compuesto de fórmula L-CH₂CO₂R en la que R y L son según se definieron anteriormente, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, hidruro sódico, *tert*-butanolato potásico o similares, en un disolvente apropiado, tal como acetona, MeCN, THF o dioxano. L apropiado es un grupo saliente tal como halógeno (en particular, bromo o cloro), mesiloxi o tosiloxi. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula L-CH₂CO₂R es bromoacetato de etilo.



Estructura 4

Un producto intermedio de la Estructura 4, con un PG como se describió anteriormente, se obtiene por ejemplo en una síntesis de indol tipo Fischer según la bibliografía (J. D. Ha y colaboradores, *Bulletin of the Korean Soc. Chem.* **2004**, 25, 1784-1790): reacción de una hidrazina de Estructura 5 comercialmente disponible o bien conocida (ya sea como una base libre o como una sal) y una ciclohexanona de la Estructura 6, que está comercialmente disponible o cuya síntesis es como se describió en la bibliografía mencionada anteriormente, proporciona el producto intermedio deseado de la Estructura 4 como un racemato.

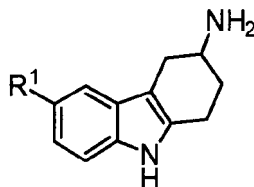


Estructura

5

6

En otro aspecto, se obtiene un producto intermedio de la Estructura 4 mediante la protección del grupo amino en una tetrahydrocarbazol-3-ilamina de la Estructura 7 con un grupo protector descrito anteriormente aplicando procedimientos conocidos por un experto en la especialidad. Por ejemplo, el grupo amino del producto intermedio de la Estructura 7 puede ser protegido con Boc por reacción con Boc₂O en presencia de una base tal como DIEA y una cantidad catalítica de DMAP o dimetilaminoetilamina (preferida) en un disolvente aprótico tal como DCM.



Estructura

7

Tanto el enantiómero (*R*) como (*S*) de la tetrahydrocarbazol-3-ilamina de partida de la Estructura 7 se obtienen en una reacción estereoespecífica siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía (Rosentreter U. y colaboradores, *Arzneim.-Forsch.* 1989, 39(12), 1519-1521; y el documento EP 0242518).

Una síntesis de clorhidrato de (3*RS*)-(3-amino-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-carbazol-9-il)acetato de etilo racémico se describe en la bibliografía (Ulven, T.; Kostenis, E. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 897-900).

En el documento WO 03/097598 se describe una síntesis estereoselectiva de (3*R*)-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-carbazol-9-il)acetato de metilo.

Cada vez que se obtienen los compuestos de la fórmula (I) o un producto intermedio de las Estructuras 1 a 4 o 7 en forma de mezclas de enantiómeros, se pueden separar los enantiómeros empleando procedimientos bien conocidos para el experto en la técnica: por ejemplo mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o por medio de la HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna de Regis Whelk-O1(*R,R*) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como Et₃N y/o dietilamina) y eluyente B (hexano), a una caudal de 0,8 a 150 ml/minutos.

Sección experimental:

Abreviaturas (usadas aquí):

AcOH Ácido acético

ac. Acuoso

	APC	Aloficocianina
	Bdg	Enlace
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	BSA	Seroalbúmina bovina
5	DCM	Diclorometano
	DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
10	dpm	desintegraciones por minuto
	EA	Acetato de etilo
	EDTA	Ácido Etilendiamino-Tetraacético
	ESI-MS	Espectroscopía de Masas-Ionización por Electropulverización
	Et	Etilo
15	h	Hora(s)
	HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico
	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
	HSA	Albúmina de Suero Humana
	l	Litro(s)
20	CL-EM	Espectroscopía de Masas-Cromatografía Líquida
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	min	Minuto(s)
	Me	Metilo
25	MS	Espectroscopía de Masas
	MW	Microonda
	N	Normalidad de solución
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	PBS	Tampón Fosfato Salino
30	PEI	Polietilenimina
	PG	Grupo protector
	PGD ₂	Prostaglandina D ₂
	rt	Temperatura ambiente
	s	Segundo(s)
35	TEA	Trietilamina
	Tf	Trifluorometanosulfonilo

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
t_R	Tiempo de retención
Tris	Tampón de tris(hidroximetil)aminometano
5 Vol	Volumen

Características Químicas

Observaciones generales

Todos los disolventes y reactivos se usan como se obtienen de fuentes comerciales a menos que se indique algo diferente.

- 10 Las temperaturas se indican en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$). A menos que se indique algo diferente, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (rt).

En las mezclas, las relaciones entre partes de mezclas de disolventes o eluyentes o reactivos en forma líquida se proporcionan como relaciones en volumen (v/v), a menos que se indique algo diferente.

Condiciones de HPLC analítica usadas en los Ejemplos más adelante:

- 15 Los análisis de HPLC/MS se realizan en un instrumento para HPLC Alliance 2795^{MR} de Waters, equipado con un Detector de Red de Fotodiodos Waters 996^{MR} y un espectrómetro de masas Micromass ZQ^{MR} de Waters (ionización por electro-pulverización), detección a 200-400 nm (LC-3), o en un sistema Agilent 1100^{MR}, equipado con una bomba binaria Dionex P580^{MR}, un Detector de Red de Fotodiodos PDA-100^{MR} de Dionex y un espectrómetro de masas AQA^{MR} (LC-1 y LC-2) de Finnigan.

- 20 Los tiempos de retención de LC se obtienen usando las siguientes condiciones de elución:

- LC-1: HPLC Analítica en una columna C18 MS^{MR} de Ascentis Express (4,6 x 30 mm, 2,7 μm , Waters); Gradiente lineal de agua/0,04 % de TFA (A) y MeCN (B) del 5 % al 95 % de B durante 1,5 min; caudal 4,5 ml/min, detección a 210 nm.

- 25 - LC-2: HPLC Analítica en una columna Zorbax SB-AQ^{MR} (4,6 x 50 mm, 5 μm , Agilent); Gradiente lineal de agua/0,04 % de TFA (A) y MeCN (B) del 5 % al 95 % de B durante 1,5 min; caudal 4,5 ml/min, detección a 210 nm.

- LC-3: HPLC Analítica en una columna C-18 SB^{MR} de Agilent, (1,8 μm , 2,1 x 50 mm); gradiente lineal de agua/0,04 % de TFA (A) y MeCN (B) del 5 % al 95 % de B durante 1,5 minutos, caudal 4,5 ml/min, detección a 210 nm.

- 30 Las purificaciones preparativas para HPLC/MS se realizan en un sistema de bombas en gradiente a alta presión, binario, Gilson 333/334^{MR} con un automuestreador y recolector de fracciones Gilson 215, un detector UVD340U DAD de Dionex, un detector PL-ELS 1000 ELS de Polymerlabs y un detector de MS AQA de Finnigan o un detector de MS MSQ Plus de Thermo, que usa una columna Atlantis T3 de Waters (10 μm , 30 x 75 mm), con un gradiente lineal de MeCN (A) y agua/0,5 % de ácido fórmico (B) durante 5 minutos; caudal 75 ml/minutos.

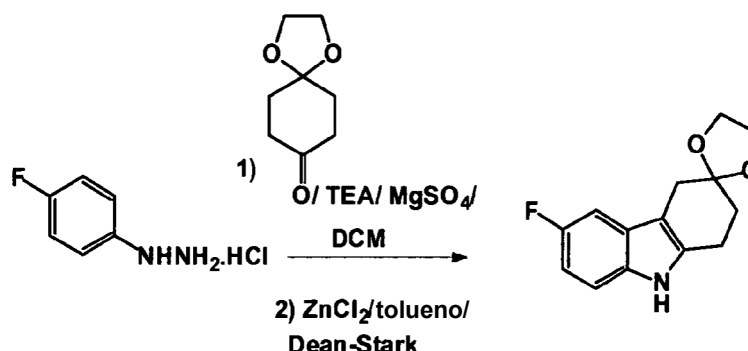
- 35 Los espectros RMN de ^1H se registran en un espectrómetro 300VX FT-NMR de Varian Mercury o en un espectrómetro Bruker Advance II 400. Los desplazamientos químicos (δ) se comunican en partes por millón (ppm) en relación a las resonancias protónicas resultantes de la deuterización incompleta del disolvente de RMN, *por ejemplo*, para DMSO $\delta(\text{H})$ 2,49 ppm y las abreviaturas *s*, *d*, *t*, *q*, *m* y *br* se refieren a singulete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete y amplio, respectivamente.

- 40 La HPLC analítica en una fase estacionaria quiral se realiza en una columna ChiralPak IA de Daicel (4,6 X 250 mm, 5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de 80 % de heptano y 20 % de EtOH, a un caudal de 0,8 ml/minutos, detección a 210 nm (HPLC-1 quiral).

La HPLC preparativa en una fase estacionaria quiral se realiza en una columna ChiralPak AD-H de Daicel (20 X 250 mm, 5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de 50 % de EtOH y 50 % de hexano, a un caudal de 16 ml/minutos, detección a 210 nm (HPLC-2 quiral).

A.1 Síntesis de derivados de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-amina enriquecidos enantioméricamente

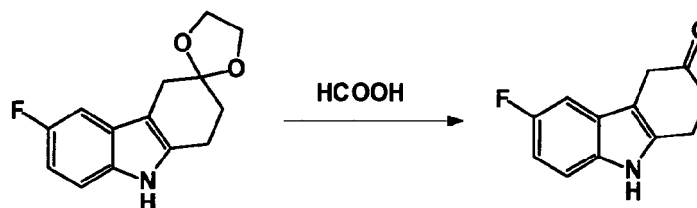
- 45 A.1.1 Síntesis de 6-fluoro-1,2,4,9-tetrahidroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolano]



A una suspensión de MgSO_4 (18,4 g, 0,154 mol) en DCM (500 ml) se agregaron 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (48,0 g, 0,308 mol) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (50,0 g, 0,308 mol). Luego, se agregó TEA (43,8 ml, 0,308 mol) gota a gota durante 5 minutos. La temperatura interna subió de 17°C a 25°C tras la adición de TEA. Se dejó agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 4 h y se filtró. El sólido de color blanco se lavó dos veces con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida. La suspensión espesa de color anaranjado se suspendió en tolueno (500 ml) y se agregó ZnCl_2 (38,6 g, 0,283 mol). La solución de color anaranjado oscuro resultante se agitó a reflujo usando un aparato Dean-Stark durante 12 h. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de color negro resultante se filtró en celite. El sólido se lavó con acetato de isopropilo, el filtrado orgánico fue basicado con NaOH 1N (hasta pH ~ 12). La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo, los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de celite, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color castaño oscuro.

CL-EM (LC-2): t_R : 0,80 minutos/ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248,19.

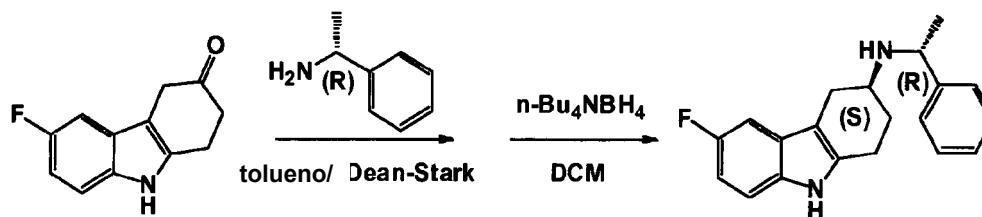
A.1.2 Síntesis de 6-fluoro-4,9-dihidro-1H-carbazol-3-(2H)-ona



Una solución de 6-fluoro-1,2,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolano] (33,7 g, 0,136 mol) en ácido fórmico (123 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4:30 h. Luego se agregó cuidadosamente agua a 0°C, la suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0-5°C. La suspensión fue retirada por filtración y el sólido de color amarillo se lavó dos veces con agua (2x14 ml), secado en alto vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,75 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,5 (s, 2H); 6,85 (m, 1H); 7,1 (dd, 1H); 7,25 (m, 1H); 11,05 (s, 1H).

A.1.3 Síntesis de (S)-6-fluoro-N-((R)-1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-amina



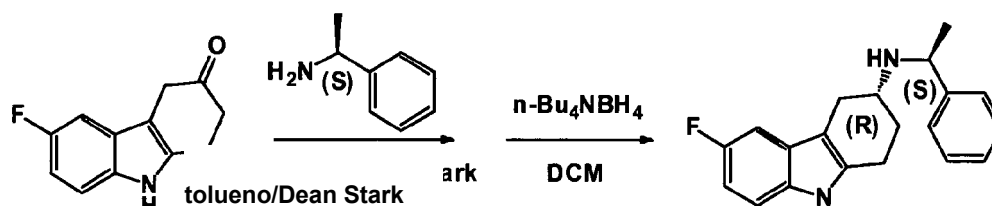
Una mezcla de 6-fluoro-4,9-dihidro-1H-carbazol-3-(2H)-ona (15 g, 0,074 mol) y (R)- α -metilbencilamina (9,6 ml, 0,074 mol) en tolueno seco (100 ml) se agitó a reflujo durante 5 h usando un aparato Dean-Stark. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar la imina sin refinar que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (muy inestable en presencia de aire).

A una solución fría (-50°C) de tetrahidrobórato de tetra-*n*-butilamonio (20,9 g, 0,081 mol) en DCM seco (80 ml) se agregó gota a gota durante 2 h una solución de la imina anterior (22,6 g, 0,074 mol) en DCM seco (80 ml). Después de completar la adición, se dejó entibiar la mezcla de reacción hasta 15°C durante la noche. Luego de agregarse lentamente H₂SO₄ 2N (40 ml), (durante 30 minutos) a 4°C, comenzó a precipitarse un sólido. Se agregaron 10 ml más de H₂SO₄ 2N y la mezcla se agitó a 4°C durante 45 minutos. Este sólido fue retirado por filtración, lavado con agua y secado al vacío para producir un sólido de color ligeramente castaño sin refinar. Este sólido fue disuelto en una mezcla de acetato de isopropilo (135 ml), MeOH (40 ml) y NaOH 1N (135 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 45 minutos, la solución se tornó de color castaño/morado. Si el sólido no se había disuelto completamente, se agregaron más iPrOAc/MeOH/NaOH (1 volumen de cada uno). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a la mitad del volumen. Se agregó a esta solución MeOH (35 ml) y se enfrió hasta 4°C y se agregó gota a gota HCl 4N en dioxano (0,45 vol) y la mezcla se agitó a 4°C durante 1 h. El producto precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para producir la sal de HCl como cristales de color blanco. Este sólido se suspendió en una mezcla de EA (80 ml), MeOH (45 ml) y se agregó NaOH 1N (80 ml), la solución de color amarillo claro resultante se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 8,96 g (35 %, de 95/5) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

CL-EM (LC-3): t_R: 3,63 minutos/[M+H]⁺: 309,2.

Comentario: la asignación del centro estereogénico en la posición 3 del derivado de 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina obtenido se realizó en analogía con Rosentreter U. y colaboradores, *Arzneim.-Forsch.* **1989**, 39(12), 1519-1521.

A.1.4 Síntesis de (R)-6-fluoro-*N*-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina

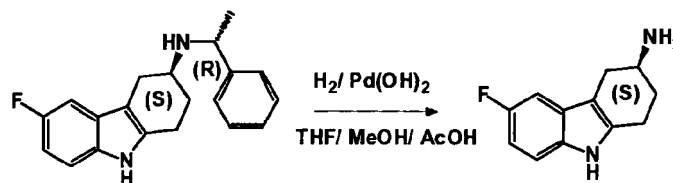


Siguiendo el mismo procedimiento que para (S)-6-fluoro-*N*-((R)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina pero usando (S)- α -metilbencilamina para la aminación reductiva, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco.

CL-EM (LC-3): t_R: 4,01 minutos/[M+H]⁺: 309,2.

Comentario: la asignación del centro estereogénico en la posición 3 del derivado de 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina obtenido se realizó en analogía con Rosentreter U. y colaboradores, *Arzneim.-Forsch.* **1989**, 39(12), 1519-1521.

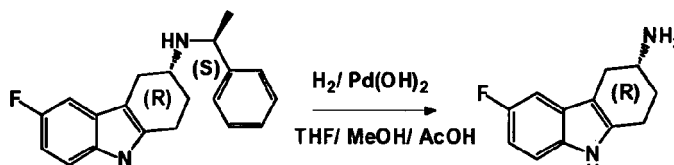
A.1.5 Síntesis de (S)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina



A una solución degasificada de (S)-6-fluoro-*N*-((R)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (8,96 g, 0,029 mol) en una mezcla de THF (60 ml), MeOH (20 ml) y AcOH (10 ml) se agregó Pd(OH)₂ al 20 % (1,34 g). La mezcla se evacuó tres veces y la reacción se puso a 101325 pascales (1 atmósfera) (balón) de H₂. Se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y se filtró a través de celite. El lecho corto se enjuagó con THF/MeOH y el filtrado se concentró a 50 ml. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con EA y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

CL-EM (LC-2): t_R: 0,64 minutos/[M+H+MeCN]⁺: 246,19

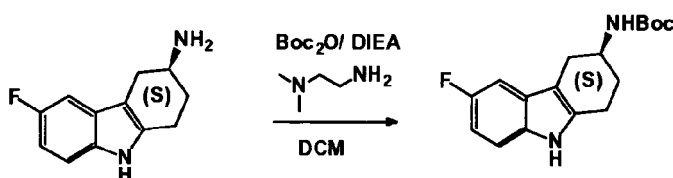
HPLC (HPLC-1 quiral): t_R: 36,9 min (S-isómero); t_R: 40,0 min (R-isómero); (ee: 93,6 %).

A.1.6 Síntesis de (R)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-amina

5 Siguiendo el mismo procedimiento que para (S)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-amina, la hidrogenación de (R)-6-fluoro-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-amina (8,7 g, 0,028 mol) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

CL-EM (LC-2): t_R : 0,64 minutos/ $[M+H+MeCN]^+$: 246,19

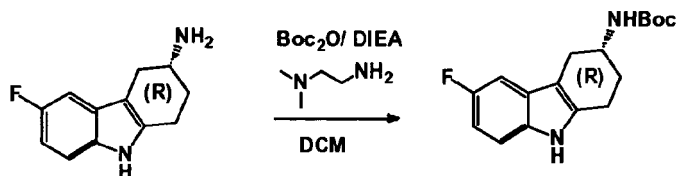
HPLC (HPLC-1 quiral): t_R : 37,1 minutos (isómero S); t_R : 39,2 minutos (isómero R); (ee: 94,2 %).

A.1.7 Síntesis de (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 A una solución de (S)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-amina (5,2 g, 0,025 mol) y Boc₂O (6,66 g, 0,030 mol) en DCM seco (120 ml) se agregó DIEA (5,56 ml, 0,032 mol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1:45 horas, se agregó dimetilaminoetilamina (0,66 g, 7,7 mmol). La agitación a temperatura ambiente continuó durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó en solución de NH₄Cl acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido sin refinar.

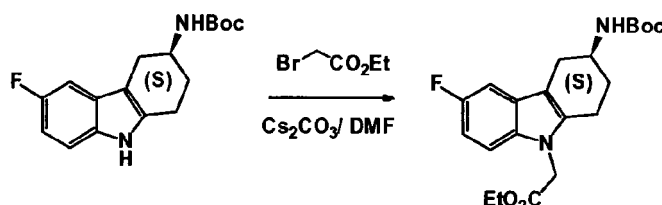
FC (EA/n-heptano: 1/1) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color castaño claro.

CL-EM (LC-2): t_R : 0,99 minutos/ $[M+H]^+$: 305,44.

A.1.8 Síntesis de (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo

20 Siguiendo el mismo procedimiento que para (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título como una espuma de color castaño claro.

CL-EM (LC-2): t_R : 1,00 minutos/ $[M+H]^+$: 305,12.

A.1.9 Síntesis de 2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (S)-etilo

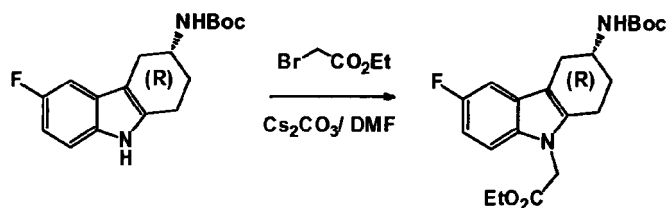
25 Una solución de bromoacetato de etilo (3,08 ml, 0,027 mol) en DMF seco (35 ml) se agregó gota a gota a una mezcla de (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (6,5 g, 0,021 mol) y Cs₂CO₃ (20,5 g, 0,063 mol) en

DMF seco (145 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 65°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo sin refinar.

- 5 FC (EA/n-heptano: 1/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

CL-EM (LC-2): t_R : 1,04 minutos/[M+H]⁺: 391,5.

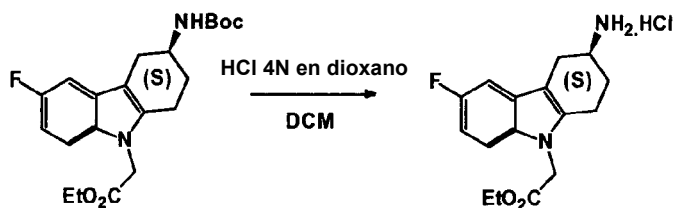
A.1.10 Síntesis de 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de (R)-etilo



- 10 Siguiendo el mismo procedimiento que para 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de (S)-etilo, se obtuvo el compuesto del título como una espuma de color blanco.

CL-EM (LC-2): t_R : 1,06 minutos/[M+H]⁺: 391,16.

A.1.11 Síntesis de clorhidrato de 2-(3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de (S)-etilo

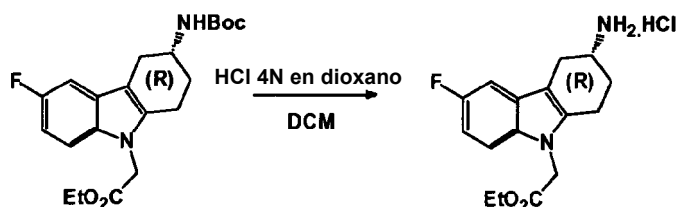


- 15 A una solución fría (0°C) de 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de (S)-etilo (8,2 g, 0,021 mol) en DCM seco (50 ml) se agregó gota a gota HCl 4N en dioxano (52,5 ml, 0,21 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se disolvió en EtOH (70 ml) y se agregó HCl 3N en EA (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color beige.

20

CL-EM (LC-2): t_R : 0,63 minutos/[M+H]⁺: 291,08.

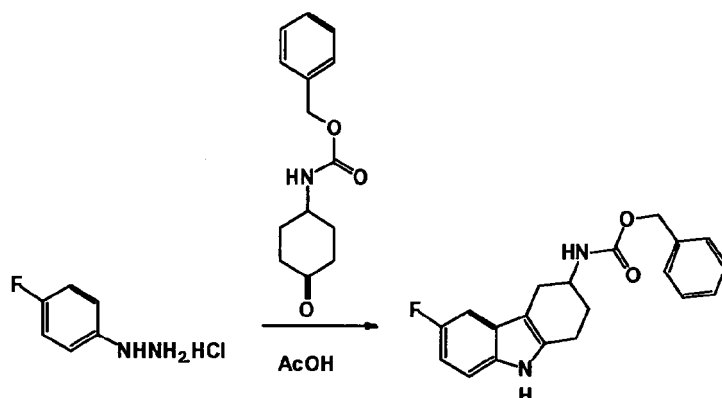
A.1.12 Síntesis de clorhidrato de 2-(3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de (R)-etilo



- 25 Siguiendo el mismo procedimiento que para el clorhidrato de 2-(3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de (S)-etilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color beige.

CL-EM (LC-2): t_R : 0,64 minutos/[M+H]⁺: 291,16.

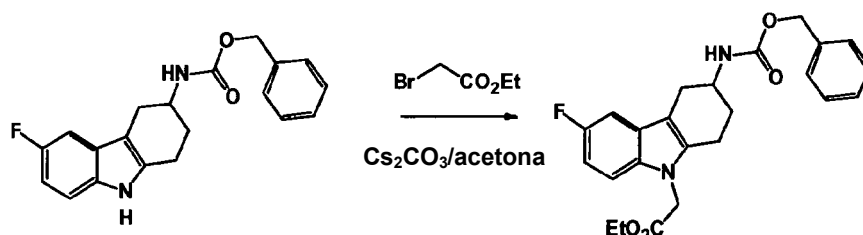
A.1.13 Síntesis de (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato de bencilo



Una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (21,7 g, 87,8 mmol) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (14,3 g, 87,8 mmol) en AcOH glacial (148 ml) se agitó a reflujo durante 1:30 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA, los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa, saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma color de castaño claro que se usó para la próxima etapa sin purificación adicional.

CL-EM (LC-1): t_R : 0,83 minutos/[M+H]⁺: 339,25.

10 A.1.14 Síntesis de 2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo



A una solución de (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de bencilo (29,8 g, 87,9 mmol) en acetona (252 ml) se agregó Cs₂CO₃ (71,6 g, 219,8 mmol). La suspensión de color castaño claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se agregó bromoacetato de etilo (19,5 ml, 176 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se vertió en agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido sin refinar.

FC (EA/n-heptano: 1/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

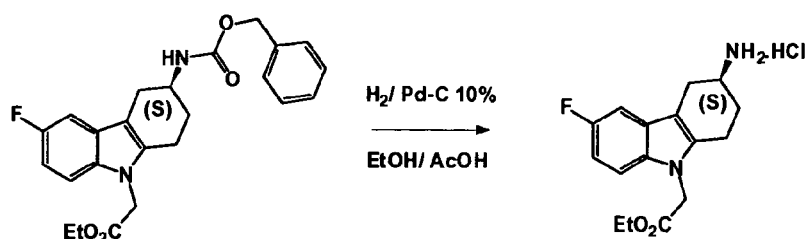
CL-EM (LC-2): t_R : 0,88 minutos/[M+H]⁺: 425,26.

Los dos enantiómeros del producto obtenido se separaron empleando la HPLC quiral preparativa:

2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (S)-etilo: HPLC (HPLC-2 quiral): t_R : 8,42 min;

2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (R)-etilo: HPLC (HPLC-2 quiral): t_R : 10,38 minutos.

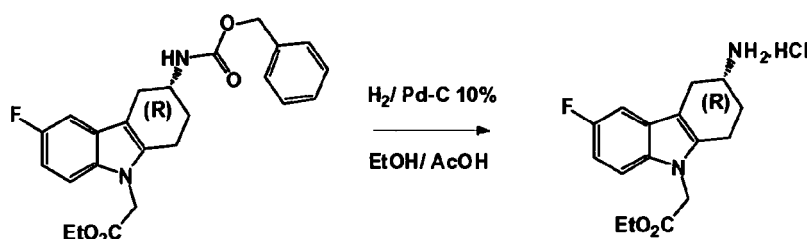
25 A.1.15 Síntesis de clorhidrato de 2-(3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (S)-etilo



Se agregó Pd-C (10 %, 419 mg) a una suspensión desgasificada agitada de 2-(3-(((benziloxy)carbonyl)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (S)-etilo (1,67 g, 3,93 mmol) en una mezcla de EtOH (10,5 ml) y AcOH glacial (45 ml). La mezcla de reacción se colocó a 101325 pascales (1 atmósfera) (balón) de H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 1:30 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y el celite se lavó con DCM. Se agregó HCl 4N en dioxano (9,75 ml) al filtrado que se concentró después al vacío. El sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y el sólido se enjuagó con éter dietílico, se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color blanco.

CL-EM (LC-2): t_R: 0,64 minutos/[M+H]⁺: 291,21.

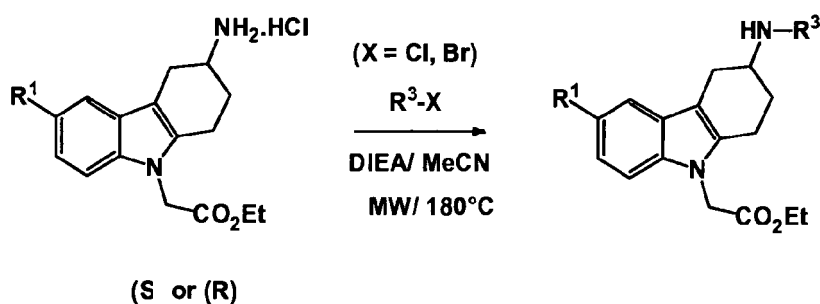
10 A.1.16 Síntesis de clorhidrato de 2-(3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (R)-etilo



Siguiendo el mismo procedimiento que para el clorhidrato de 2-(3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (S)-etilo pero usando 2-(3-(((benziloxy)carbonyl)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (R)-etilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco.

15 CL-EM (LC-2): t_R: 0,66 minutos/[M+H]⁺: 291,08.

A.1.17 Síntesis de derivado de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3S)- y (3R)-etilo (procedimiento general)



20 Una mezcla del derivado de clorhidrato de 2-(3-amino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3S)-etilo respectivo (0,122 mmol), DIEA (0,306 mmol, 2,5 eq) y el derivado haluro apropiado R³-X (0,122 mmol) en MeCN seco (1 ml) se irradió en un horno de microondas a 180°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los productos se purificaron directamente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

En analogía, los otros enantiómeros se prepararon a partir del derivado de clorhidrato de 2-(3-amino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3R)-etilo respectivo.

25 Preparación de compuestos intermedios

Los siguientes derivados de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3S)- y (3R)-etilo fueron sintetizados según el procedimiento general anterior (X según se utilizó para el derivado haluro R³-X representa cloruro):

Tabla 1

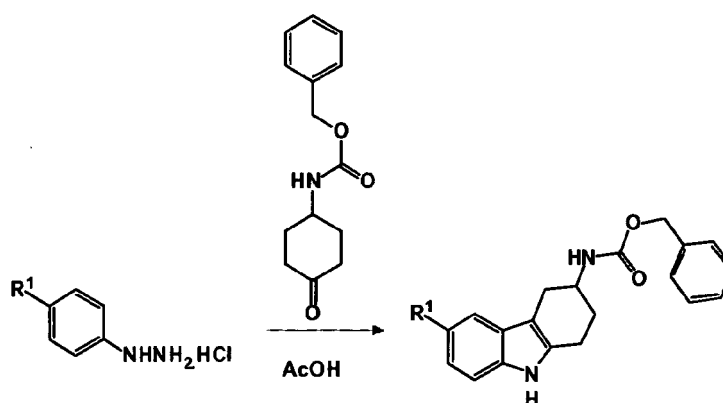
Compuesto Intermedio	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedimiento CL-EM t _R [min]
1	2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	387,02	0,89 LC-2
2	2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3R)-etilo	386,94	0,78 LC-2
3	2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	402,74	0,92 LC-2
4	2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3R)-etilo	402,86	0,88 LC-2
5	2-(6-fluoro-3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	437,20	0,93 LC-1
6	2-(6-fluoro-3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3R)-etilo	437,07	0,90 LC-2
7	2-(6-fluoro-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	437,20	0,94 LC-1
8	2-(6-fluoro-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de (3R)-etilo	437,14	0,91 LC-2
9	2-(6-fluoro-3-(pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	369,19	0,66 LC-1
10	2-(3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	397,02	0,76 LC-2
11	2-(6-fluoro-3-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	383,24	0,64 LC-1
12	2-(3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	442,17	0,92 LC-1
13	2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	408,21	0,77 LC-1
14	2-(3-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	424,21	0,73 LC-1
15	2-(6-fluoro-3-(quinazolin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	419,23	0,63 LC-1
16	2-(6-fluoro-3-((2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	487,18	0,96 LC-1

(continuación)

Compuesto Intermedio	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedimiento CL-EM t _R [min]
17	2-(6-fluoro-3-((2-metilquinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	433,11	0,66 LC-1
18	2-(6-fluoro-3-(quinazolin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	418,99	0,79 LC-2
19	2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	426,01	0,94 LC-2
20	2-(6-fluoro-3-((5-fenilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	445,19	0,96 LC-2
21	2-(6-fluoro-3-((5-metoxipirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	399,24	0,75 LC-1
22	2-(3-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	458,04	0,95 LC-2
23	2-(3-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	458,06	0,96 LC-2
24	2-(6-fluoro-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	436,09	0,88 LC-2
25	2-(6-fluoro-3-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	385,72	0,75 LC-2
26	2-(3-((5-cloropiridin-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	401,79	0,80 LC-2
27	2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	442,08	0,88 LC-2
28	2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	441,97	0,90 LC-2
29	2-(3-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	442,01	0,97 LC-2
30	2-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	409,22	0,85 LC-2
31	2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	426,23	0,93 LC-2

(continuación)

Compuesto Intermedio	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedimiento CL-EM t _R [min]
32	2-(6-fluoro-3-(quinoxalin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de (3S)-etilo	419,16	0,79 LC-2

A.2 Síntesis de derivados racémicos de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-amina**A.2.1 Síntesis de derivados de (2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de bencilo**

Una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (1 g, 4 mmol) y el derivado de clorhidrato de arilhidrazina sustituido en la posición 4 (1 eq) respectivo en AcOH glacial (6,8 ml) se agitó a reflujo durante 1:30 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO₃ acuosa saturada, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes derivados de (2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de bencilo se sintetizaron según el procedimiento general anterior.

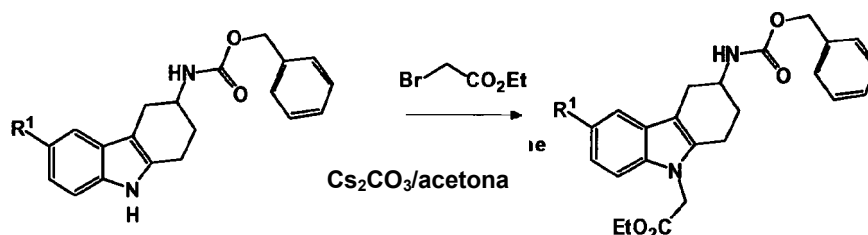
Tabla 2

R ¹	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedimiento CL-EM t _R [min]
H	(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de bencilo	321,2	0,91 LC-2
Cl	(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de bencilo	355,11	0,94 LC-2
Me	(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbamato de bencilo	335,15	0,93 LC-2

(continuación)

R ¹	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedi- miento CL-EM t _R [min]
OCF ₃	(6-(trifluorometoxi)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -carbazol-3-il)carbamato de bencilo	405,1	0,97 LC-2
OCH ₃	(6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -carbazol-3-il)carbamato de bencilo	351,16	0,89 LC-2
CF ₃	(6-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -carbazol-3-il)carbamato de bencilo	389,09	0,96 LC-2
F	(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -carbazol-3-il)carbamato de bencilo	339,25	0,83 LC-1

A.2.2 Síntesis de derivados de 2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de etilo



A una solución del derivado de (2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato de bencilo respectivo (4 mmol) en acetona (11,5 ml) se agregó Cs₂CO₃ (10 mmol, 2,5 eq). La suspensión de color castaño claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se agregó bromoacetato de etilo (8 mmol, 2 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se vertió en agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido sin refinar. FC (EA/n-heptano: 1/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

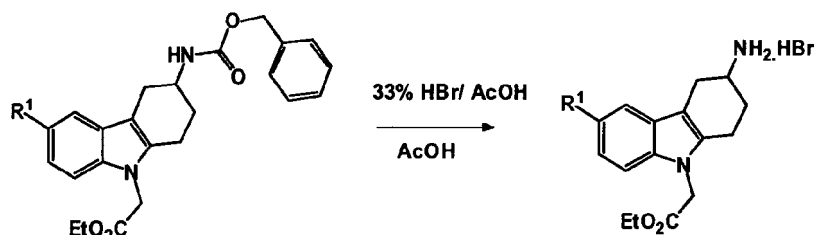
Los siguientes derivados de 2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de etilo se sintetizaron según el procedimiento general anterior.

Tabla 3

R ¹	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedi- miento CL-EM t _R [min]
H	2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	407,15	0,96 LC-2
Cl	2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-cloro-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	441,12	0,99 LC-2

(continuación)

R ¹	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedi- miento CL-EM t _R [min]
Me	2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	421,18	0,99 LC-2
OCF ₃	2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	491,14	1,01 LC-2
OCH ₃	2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	437,17	0,95 LC-2
CF ₃	2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	475,18	1,01 LC-2
F	2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	425,26	0,88 LC-2

A.2.3 Síntesis de derivados de bromhidrato de 2-(3-amino-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de etilo

A una solución del derivado de 2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de etilo respectivo (500 mg) en AcOH glacial (12 ml) se agregó HBR al 33 % en AcOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró después al vacío para proporcionar un aceite sin refinar. La tritución con una mezcla de éter dietílico/DCM (9/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido.

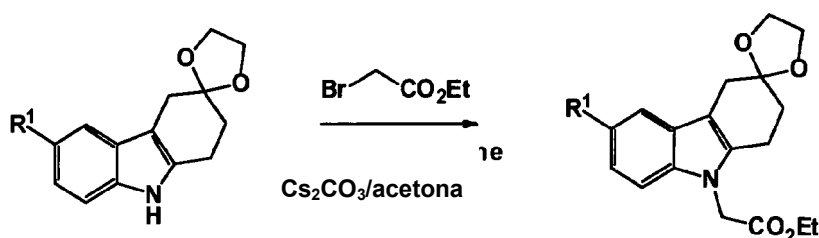
Los siguientes derivados de bromhidrato de 2-(3-amino-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9(2*H*)-il)acetato de etilo se sintetizaron según el procedimiento general anterior.

Tabla 4

R ¹	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedi- miento CL-EM t _R [min]
H	bromhidrato de 2-(3-amino-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	273,22	0,61 LC-2
Cl	bromhidrato de 2-(3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9(2 <i>H</i>)-il)acetato de etilo	307,08	0,66 LC-2

(continuación)

R ¹	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedi- miento CL-EM t _R [min]
Me	bromhidrato de 2-(3-amino-6-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	287,18	0,65 LC-2
OCF ₃	bromhidrato de 2-(3-amino-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	357,16	0,71 LC-2
OCH ₃	bromhidrato de 2-(3-amino-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	303,21	0,61 LC-2
CF ₃	bromhidrato de 2-(3-amino-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	341,15	0,69 LC-2
F	bromhidrato de 2-(3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	291,12	0,61 LC-2

A.2.4 Síntesis de derivados de 2-(3-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo**A.2.4.1 Preparación de derivados de 2-(1,2-dihidroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolan]-9(4H)-il)acetato de etilo****Procedimiento general:**

- 5 A una solución del derivado de 1,2,4,9-tetrahidroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolano] apropiado (preparado como para 6-fluoro-1,2,4,9-tetrahidroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolano]) (20 mmol) en acetona seca (65 ml), se agregó Cs₂CO₃ (2,5 eq). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en argón y luego se agregó bromoacetato de etilo (2 eq). La reacción se agitó durante dos días en argón, se filtró en celite y la torta se lavó con acetona. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se vertió en agua.
- 10 La fase acuosa se extrajo con EA, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar un aceite sin refinar.

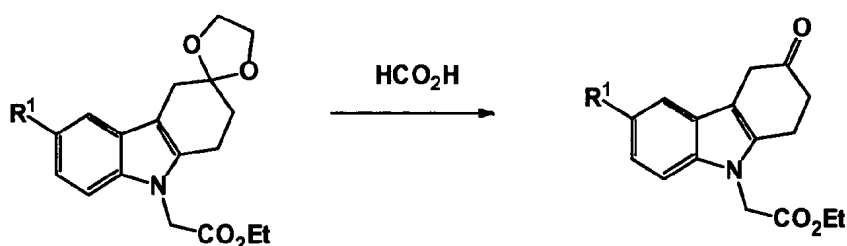
FC (EA/n-heptano: 1/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido.

El siguiente derivado 2-(1,2-dihidroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolan]-9(4H)-il)acetato de etilo se sintetizó según el procedimiento general anterior.

15 2-(6-Fluoro-1,2-dihidroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolan]-9(4H)-il)acetato de etilo

CL-EM (LC-2): t_R: 0,89 minutos/[M+H]⁺: 334,12.

A.2.4.2 Preparación de derivados de 2-(3-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo

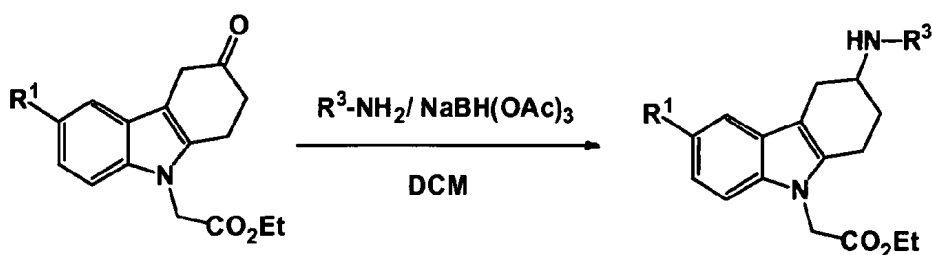
**Procedimiento general:**

5 Se agitó una solución del derivado de 2-(1,2-dihidroespiro[carbazol-3,2'-[1,3]dioxolan]-9(4H)-il)acetato de etilo respectivo (20 mmol) en ácido fórmico puro (17 ml) a temperatura ambiente durante 4:30 horas en argón. A continuación la mezcla de reacción se enfrió hasta 4°C y se desactivó por medio de la adición de agua (2 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El sólido se secó después en alto vacío.

El siguiente derivado de 2-(3-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo se sintetizó según el procedimiento general anterior:

2-(6-Fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo

10 CL-EM (LC-2): t_R : 0,85 minutos/[M+H]⁺: 290,02.

A.2.5 Síntesis de derivados de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo**Procedimiento general A (por vía de la aminación reductiva):**

15 A una mezcla del derivado de 2-(3-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo respectivo (50 mg), R³-NH₂ (1,1 eq) en DCM seco (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (2,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite sin refinar. Los productos se purificaron por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

20 Los siguientes derivados de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo fueron sintetizados según el procedimiento general A anterior:

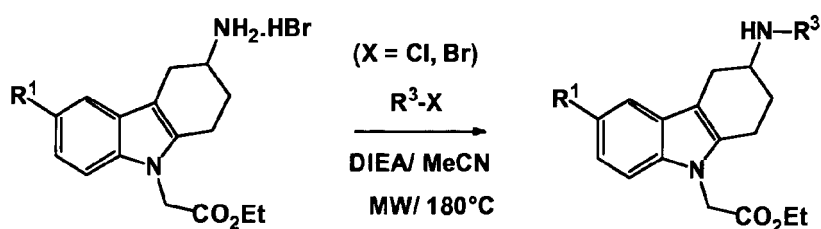
Tabla 5

Producto intermedio	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedimiento CL-EM t_R [min]
33	2-(6-fluoro-3-((4-metiltiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	388, 14	0,74 LC-2

(continuación)

Producto intermedio	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedimiento CL-EM t _R [min]
34	2-(3-((4-(terc-butil)tiazol-2-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	430,07	0,82 LC-2
35	2-(6-fluoro-3-((4-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	442,12	0,99 LC-2
36	2-(3-((5-(terc-butil)isoxazol-3-il)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	414,23	0,98 LC-2
37	2-(6-fluoro-3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	371,12	0,75 LC-1
38	2-(6-fluoro-3-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	389,09	0,8 LC-2
39	2-(6-fluoro-3-(isoxazol-3-ilamino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	358,08	0,88 LC-1
40	2-(6-fluoro-3-((5-metilisoxazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	372,15	0,9 LC-2

Procedimiento general B (por vía de la alquilación):



Una mezcla del derivado de bromhidrato de 2-(3-amino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de etilo respectivo (0,122 mmol), DIEA (0,306 mmol, 2,5 eq) y el derivado haluro apropiado R³-X (0,122 mmol) en MeCN seco (1 ml) se irradió en un horno de microondas a 180°C durante 20 minutos. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los productos se purificaron directamente por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

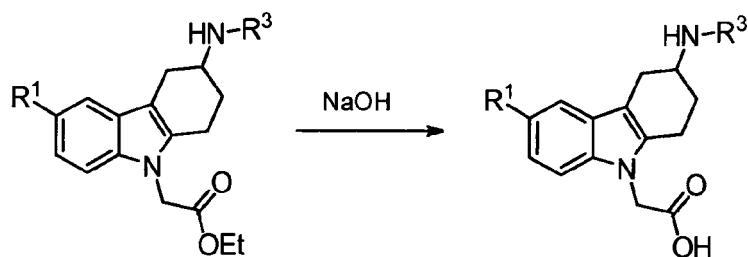
Los siguientes derivados de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de etilo se sintetizaron según el procedimiento general B anterior (X tal como se usó para el derivado haluro R³-X, representa cloruro):

Tabla 6

Producto intermedio	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedimiento CL-EM t _R [min]
41	2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	385,09	0,89 LC-2
42	2-(6-cloro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	419,03	0,78 LC-2
43	2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	399,07	0,92 LC-2
44	2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	469,06	0,88 LC-2
45	2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	415,08	0,93 LC-1
46	2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de etilo	453,08	0,90 LC-2

B. Síntesis de compuestos finales de la fórmula (I) (procedimiento general)

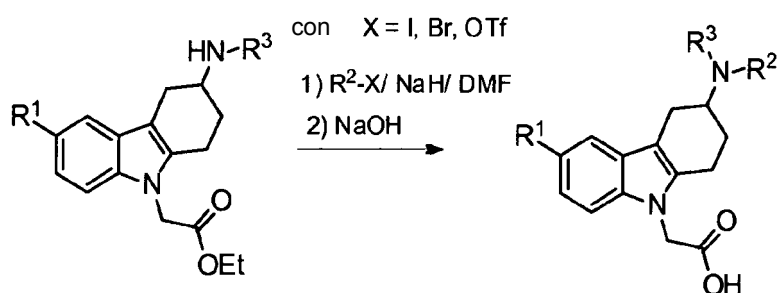
1) Procedimiento A (para los compuestos de la fórmula (I) en donde R² representa hidrógeno) (por medio de la saponificación)



5

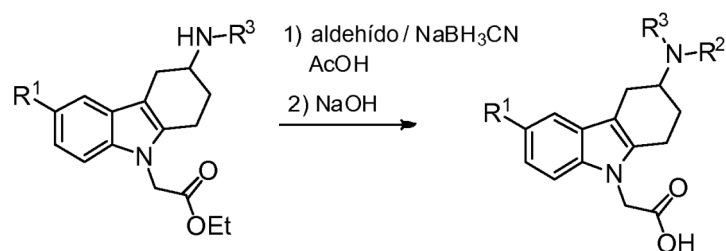
A una solución del derivado de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acetato de etilo respectivo (0,15 mmol) en MeCN (1 ml), se agregó NaOH 1N (0,4 ml, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó HCl al 37 % (0,1 ml) a 0°C. Los productos se purificaron directamente por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el compuesto final.

10 2) Procedimiento B (por medio de la alquilación)



A una solución fría (0°C) del derivado de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9-(2*H*)-il)acetato de etilo respectivo (0,06 mmol) en DMF seco (0,6 ml), se agregó NaH (0,12 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se agregó el derivado haluro apropiado (R²-X) (0,24 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó NaOH 1N (5,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó HCl al 37 % hasta alcanzar un pH 1-2. Los productos se purificaron directamente por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el compuesto final.

3) Procedimiento C (por medio de la aminación reductiva)



A una mezcla del derivado de 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9-(2*H*)-il)acetato de etilo respectivo (0,045 mmol) y el aldehído apropiado (10 eq) en AcOH glacial (0,4 ml), se agregó NaBH₃CN parte a parte (10 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se agregó NaBH₃CN (10 eq) adicional y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó NaOH acuoso al 30 % hasta alcanzar un pH 9-10 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó agua y HCl al 37 % (hasta un pH 1-2) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido sin refinar. Los productos se purificaron directamente por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el compuesto final.

Preparación de ejemplos

Los siguientes derivados de ácido 2-(3-heteroarilamino-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-9-(2*H*)-il)acético se sintetizaron según los procedimientos generales anteriores (X tal como se usó para el derivado haluro R²-X del procedimiento B representa yoduro salvo en los ejemplos 27 y 34 (X = Br) y en el ejemplo 41 (X = OTf)):

Tabla 7

Ejemplo Procedimiento	Nombre	[M+H] ⁺ m/z	Procedi- miento CL- EM t _R [minutos]
1 Procedimiento A	Ácido (3 <i>S</i>)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9-(2 <i>H</i>)-il)acético	359,15	0,67 LC-2
2 Procedimiento A	Ácido (3 <i>R</i>)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9-(2 <i>H</i>)-il)acético	359,20	0,67 LC-2
3 Procedimiento A	Ácido (3 <i>S</i>)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9-(2 <i>H</i>)-il)acético	375,15	0,76 LC-1
4 Procedimiento A	Ácido (3 <i>R</i>)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9-(2 <i>H</i>)-il)acético	375,03	0,77 LC-2
5 Procedimiento A	Ácido (3 <i>R</i>)-2-(6-fluoro-3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9-(2 <i>H</i>)-il)acético	409,13	0,80 LC-2
6 Procedimiento A	Ácido (3 <i>R</i>)-2-(6-fluoro-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -carbazol-9-(2 <i>H</i>)-il)acético	409,13	0,81 LC-2

(continuación)

Ejemplo Procedimiento	Nombre	[M+H]⁺ m/z	Procedi- miento CL- EM t_R[minutos]
7 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	373,08	0,87 LC-2
8 Procedimiento B	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	373,26	0,74 LC-2
9 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	388,94	0,90 LC-2
10 Procedimiento B	Ácido (3R)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	389,13	0,83 LC-2
11 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	423,13	0,91 LC-1
12 Procedimiento B	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	423,18	0,86 LC-2
13 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	423,17	0,89 LC-1
14 Procedimiento B	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	423,08	0,87 LC-2
15 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	355,23	0,59 LC-1
16 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	382,98	0,61 LC-2
17 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-metilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	369,17	0,57 LC-1
18 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	428,15	0,86 LC-1
19 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	394,20	0,70 LC-1
20 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	410,19	0,68 LC-1
21 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	405,16	0,55 LC-1

(continuación)

Ejemplo Procedimiento	Nombre	[M+H]⁺ m/z	Procedi- miento CL- EM t_R[minutos]
22 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	473,16	0,86 LC-1
23 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-metilquinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	419,24	0,58 LC-1
24 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(etil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	403,09	1,26 LC-1
25 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(propil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	417,03	1,30 LC-1
26 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(isopropil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	417,04	1,28 LC-1
27 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	429,17	1,30 LC-1
28 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	405,12	0,72 LC-2
29 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	412,09	0,88 LC-2
30 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-fenilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	431,02	0,91 LC-2
31 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-metoxipirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	385,01	1,06 LC-1
32 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	444,0	0,91 LC-2
33 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	443,95	0,92 LC-2
34 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	433,0	0,93 LC-2
35 Procedimiento C	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	422,12	0,87 LC-2
36 Procedimiento C	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	372,05	0,70 LC-2

(continuación)

Ejemplo Procedimiento	Nombre	[M+H]⁺ m/z	Procedi- miento CL- EM t_R[minutos]
37 Procedimiento C	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropiridin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	388,11	0,76 LC-2
38 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	427,97	0,86 LC-2
39 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	428,08	0,88 LC-2
40 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	428,02	0,92 LC-2
41 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2,2-difluoroetil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	439,09	0,96 LC-2
42 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	395,21	0,92 LC-2
43 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	412,19	0,87 LC-2
44 Procedimiento B	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinoxalin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	405,09	0,72 LC-2
45 Procedimiento B	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-metiltiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	374,12	0,66 LC-2
46 Procedimiento B	Ácido 2-(3-((4-(terc-butil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	416,14	0,76 LC-2
47 Procedimiento B	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	428,07	0,94 LC-2
48 Procedimiento B	Ácido 2-(3-((5-(terc-butil)isoxazol-3-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	400,18	0,88 LC-2
49 Procedimiento B	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	357,2	0,67 LC-2
50 Procedimiento B	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	375,09	0,76 LC-2
51 Procedimiento C	Ácido 2-(6-fluoro-3-(isoxazol-3-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	344,19	0,92 LC-2

(continuación)

Ejemplo Procedimiento	Nombre	[M+H]⁺ m/z	Procedi- miento CL- EM t_R[minutos]
52 Procedimiento C	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metilisoxazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	358,18	0,83 LC-2
53 Procedimiento B	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	371,07	0,91 LC-2
54 Procedimiento B	Ácido 2-(6-cloro-3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	405,01	0,95 LC-2
55 Procedimiento B	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	385,01	0,94 LC-2
56 Procedimiento B	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	455,03	0,97 LC-2
57 Procedimiento B	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	401,03	0,89 LC-2
58 Procedimiento B	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	439,07	0,96 LC-2

Pruebas biológicas:**Preparación de membranas del receptor hCRTH2 y ensayo de desplazamiento de radioligandos:**

Primero, se separaron las células HEK293-hCRTH₂ recombinantes de placas de cultivo en 5 ml de tampón A por placa (tampón A: Tris 5 mM, MgCl₂·6H₂O 1 mM, pH = 7,4) usando una espátula de goma. Las células se transfirieron después a tubos de centrifugación y se centrifugaron durante 5 min a 400 g. El sedimento de células se suspendió nuevamente en el mismo tampón y los tubos se congelaron a -80°C. Las células se descongelaron y se generaron fragmentos de membrana por homogeneización usando un homogenizador polytron (30 segundos). Los fragmentos de membrana se centrifugaron después a 3000 g durante 20 minutos y se resuspendieron en el tampón C (tampón C: Tris 75 mM, MgCl₂ 25 mM, Sacarosa 250 mM pH 7,4). Las alícuotas de fragmentos de membrana se almacenaron a -20°C.

Se realizó ensayo de unión en un volumen final del ensayo de 250 µl. Primero, se colocaron en cada pocillo 25 µl del compuesto de prueba, diluidos previamente en tampón de unión (tampón de unión: Tris-Base 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,1 % (sin proteasa), NaN₃ al 0,01 %, MnCl₂ 10 mM pH 7,0). Después de la adición de 75 µl de tampón de unión, se añadieron a cada pocillo 50 µl del radioligando H³-PGD₂ (a 2,5 nM (220,000 dpm por pocillo) de ANAWA ART0662). Se inició el ensayo de enlace agregando 100 µl de fragmentos de membrana CRTH₂, alcanzando una concentración final de 20 µg/pocillo. Para la unión no específica, se agregó PGD₂ a la mezcla de reacción hasta alcanzar una concentración final de 10 mM. Esta mezcla de ensayo se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente y después se filtró a través de una placa de 96 pocillos con filtro GF/C que se remojó previamente durante 3 horas en polietilenimina (PEI) 0,5 %. Los pocillos de filtro se lavaron tres veces con tampón de unión enfriado en hielo. Luego, se agregaron 40 µl de Microscint-40 (Packard) a cada pocillo y se cuantificó la radioactividad retenida usando un dispositivo Topcount (Packard).

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplificados se exponen en la Tabla 8.

Ejemplo	Nombre	Cl₅₀ [nM]
1	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético	16

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
2	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H-il)acético	27
3	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H-il)acético	4,6
4	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H-il)acético	13
5	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H-il)acético	27
6	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H-il)acético	46
7	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	2,5
8	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	42
9	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	2,7
10	Ácido (3R)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	58
11	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	2,0
12	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	141
13	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	12
14	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	67
15	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	9,9
16	Ácido (3S)-2-(3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	125
17	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-metilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	107
18	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	1,4
19	Ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	7,3
20	Ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	8,1
21	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	26
22	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H-il)acético	16

(combinación)

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
23	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-metilquinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	55
24	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(etil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	1,7
25	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(propil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	3,9
26	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(isopropil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	809
27	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	1,7
28	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	12
29	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	4,1
30	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-fenilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	11
31	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-metoxipirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	7,2
32	Ácido (3S)-2-(3-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	6,7
33	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	10
34	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	5,9
35	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	9,1
36	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	9,8
37	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropiridin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	5,2
38	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	1,2
39	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	3,1
40	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	2,0
41	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2,2-difluoroetil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	15
42	Ácido (3S)-2-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	2,2
43	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	1,0

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
44	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinoxalin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	11
45	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-metiltiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	9,7
46	Ácido 2-(3-((4-(terc-butil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	73
47	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	14
48	Ácido 2-(3-((5-(terc-butil)isoxazol-3-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	72
49	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	37
50	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	127
51	Ácido 2-(6-fluoro-3-(isoxazol-3-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	6,4
52	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metilisoxazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	7,4
53	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	5,1
54	Ácido 2-(6-cloro-3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	2,0
55	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	5,5
56	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	8,8
57	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	4,6
58	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	3,5

Ensayo de desplazamiento de radioligandos en seroalbúmina humana (HSA):

El ensayo de desplazamiento de radioligandos en presencia de seroalbúmina humana (HSA) se realizó en la forma descrita anteriormente, con las siguientes modificaciones Tampón de unión-HSA: tampón de unión + seroalbúmina humana al 0,5 % A1887 Sigma (en lugar de BSA al 0,1 %). En cada pocillo se colocó un volumen de 25 µl del compuesto de prueba, diluido previamente en tampón de unión-HSA. Después de agregar 75 µl de tampón de unión-HSA, se agregaron a cada pocillo 50 µl de H³-PGD₂ (2,5 nM (220,000 dpm por pocillo) de ANAWA ART0662). El protocolo que queda fue idéntico al descrito anteriormente.

Las actividades antagónicas de los compuestos ejemplificados se exponen en la Tabla 9.

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
1	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético	20
3	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético	23

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
4	(3R)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético	27
7	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	7
9	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	11
11	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	15
13	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	769
15	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	35
18	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	28
19	Ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	17
20	Ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	40
22	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	380
24	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(etil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	19
25	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(propil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	17
27	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	6
28	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	22
29	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	7
30	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-fenilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	41
31	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-metoxipirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	43
32	Ácido (3S)-2-(3-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	20
33	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	8
34	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	14
35	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	20

(combinación)

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
36	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	8
37	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropiridin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	13
38	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	9
39	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	6
40	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	21
41	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2,2-difluoroetil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	68
42	Ácido (3S)-2-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	36
43	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	12
44	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinoxalin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	176
45	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-metiltiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	25
47	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	402
51	Ácido 2-(6-fluoro-3-(isoxazol-3-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	53
52	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metilisoxazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	58
53	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	16
54	Ácido 2-(6-cloro-3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	3
55	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	40
56	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	303
57	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	56
58	Ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	15

Referencias bibliográficas:

Shimizu T, Yamashita A, Hayaishi O. Specific binding of prostaglandin D2 to rat brain synaptic membranes. J. Biol. Chem. 1982, Vol. 257:13570-13575.

Fortini A, Modesti PA, Abbate R, Gensini GF, Neri Serneri GG. Heparin does not interfere with prostacyclin and prostaglandin D2 binding to platelets. Thromb. Res. 1985. Vol. 40:319-328.

Sawyer N, Cauchon E, Chateaufneuf A, Cruz RP, Nicholson DW, Metters KM, O'Neill GP, Gervais FG. Molecular pharmacology of the human PGD2 receptor CRTH2. Br. J. of Pharmacol. 2002, Vol. 137:1163-1172

Ensayo de modificación de forma de eosinófilos con plasma humano

- Después de obtener el consentimiento informado, se extrajeron muestras de sangre por venopunción según el protocolo aprobado por el comité de ética de Basel, Suiza. Se aislaron leucocitos polimorfonucleares (que contenían eosinófilos, basófilos y neutrófilos) usando el Procedimiento Polymorphprep^{MR} (Axis-Shield). En resumen, se extendió en forma de capas sangre entera tratada con anticoagulante en un gradiente de Polymorphprep (densidad 1,113 g/ml) y se centrifugó a 500 g durante 30 minutos. La fracción de células polimorfonucleares se recolectó y se redujeron drásticamente los eritrocitos empleando la lisis salina hipotónica.
- Las células polimorfonucleares se resuspendieron en tampón de ensayo (1x PBS con $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ complementado con BSA al 0,1 %, HEPES 10 mM y Glucosa 10 mM, pH 7,4) a 5×10^6 células/ml y se tiñeron con anti-CD49d-APC (APC=aloficocianina) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los compuestos de prueba, en diversas concentraciones, se pre-incubaron 10 minutos en plasma humano (tratado con un inhibidor de trombina como anticoagulante). Luego, el plasma humano se agregó a las células polimorfonucleares hasta alcanzar un 50 % del volumen final del ensayo con células polimorfonucleares a 4×10^6 células por ml. Después de la incubación durante 10 minutos a 37°C, las células polimorfonucleares se activaron durante 5 min a 37°C mediante la adición de PGD₂ a una concentración final de 100 nM. La activación se detuvo por la adición de 0,5 ml de paraformaldehído (al 1 %).
- Inmediatamente después de su fijación con paraformaldehído, las muestras se analizaron con un citómetro de flujo FACSCanto^{MR} (BD Biosciences) y las células diana se identificaron por sus características de dispersión frontal (FSC) y de dispersión lateral (SSC). Los eosinófilos se identificaron por la señal anti-CD49d-APC y su perfil de dispersión lateral (SSC) característico. Se cuantificaron las reacciones de cambio de forma, indicadoras de la activación de eosinófilos, como el porcentaje de células con un aumento en la dispersión frontal.

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplificados se exponen en la Tabla 10.

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
1	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético	21
3	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético	41
4	Ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético	722
7	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	8
9	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	15
11	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	49
15	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	66
18	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	6
19	Ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	31
24	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(etil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	37
25	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(propil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	13
27	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	14

(combinación)

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ [nM]
28	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	25
29	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	4
32	Ácido (3S)-2-(3-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	33
33	Ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	46
34	Ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	8
38	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	2
39	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	16
40	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	75
42	Ácido (3S)-2-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	19
43	Ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	6
45	Ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-metiltiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético	414

Ensayo de movilización del calcio intracelular (FLIPR):

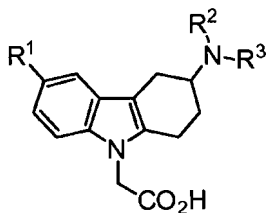
Se cultivan células (HEK-293), que expresan el receptor hCRTH2 en forma estable sometidas al control del promotor de citomegalovirus a partir de una inserción única del vector de expresión pcDNA5 (Invitrogen), hasta alcanzar confluencia en medio DMEM (bajo contenido de glucosa, Gibco) complementado con suero de ternera fetal al 10 % (Bioconcept, Suiza) en condiciones típicas de células de mamífero (37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %). Las células se separaron de las placas de cultivo usando un tampón de disociación (EDTA al 0,02 % en PBS, Gibco) durante 1 min y se recolectaron por centrifugación a 200 g a temperatura ambiente durante 5 min en el tampón de ensayo (partes iguales de BSS de Hank (HBSS, Bioconcept) y DMEM (bajo contenido de glucosa, sin rojo de fenol, Gibco)). Después de la incubación durante 45 min (37°C y CO₂ al 5 %) en presencia de 1 µM de Fluo-4^{MR} y Pluronic F-127^{MR} al 0,04 % (ambos de Sondas Moleculares) y HEPES 20 mM (Gibco) en el tampón de ensayo, las células se lavaron y resuspendieron nuevamente en el tampón de ensayo, luego se sembraron en placas de ensayo FLIPR de 384 pocillos (Greiner) a 50.000 células en 66 µl por pocillo y se sedimentaron por centrifugación.

Se preparan soluciones madre de los compuestos de prueba a una concentración de 10 mM en DMSO y se diluyen en serie en el tampón de ensayo hasta las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a dosis de inhibición. Se usa prostaglandina D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA) como agonista.

Se opera un instrumento FLIPR Tetra^{MR} (Molecular Devices) siguiendo las instrucciones usuales del fabricante, agregando 4 µl del compuesto de prueba disuelto a 10 mM en DMSO y diluido antes del experimento en el tampón de ensayo para obtener la concentración final deseada. 10 µl de prostaglandina D₂ 80 nM (Biomol, Plymouth Meeting, PA) en el tampón de ensayo, complementado con soroalbúmina bovina al 0,8 % (contenido de ácidos grasos <0,02 %, Sigma), se agregan después hasta obtener una concentración final de 10 nM y 0,1 %, respectivamente. Se supervisan los cambios de fluorescencia antes y después de la adición de los compuestos de prueba a λ_{ex} = 488 nm y λ_{em} = 540 nm. Los valores máximos de emisión sobre el nivel base después de la adición de prostaglandina D₂ se exportan después de restar los valores de referencia. Los valores se normalizan hasta alcanzar el control de nivel alto (sin compuesto de prueba agregado) después de restar el valor de referencia (sin prostaglandina D₂ agregada). Se usa el programa XLfit 3.0 (IDBS) para ajustar los datos a una curva de respuesta a la dosis de sitio único de la ecuación $A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$ y para calcular los valores de Cl₅₀.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

- 5 en la que
 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halógeno, trifluorometoxi o trifluorometilo;
 R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₄) o cicloalquil (C₃-C₆)-
 alquilo (C₁-C₂); y
 R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido, en el que los
 10 sustituyentes se eligen independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆),
 alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fenilo;
 o una sal de tal compuesto;
 grupo heteroarilo quiere decir un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3
 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.
- 15 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el que
 R¹ representa flúor, cloro o trifluorometilo;
 R² representa hidrógeno, metilo, 2-metoxi-etilo o ciclopropil-metilo; y
 20 R³ representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con flúor o cloro;
 o una sal de tal compuesto.
3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el que
 25 R¹ representa flúor;
 R² representa hidrógeno o metilo; y
 R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con flúor, cloro o trifluorometilo;
 o una sal de tal compuesto.
- 30 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el que
 R¹ representa halógeno;
 o una sal de tal compuesto.
- 35 5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que
 R² representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 2-metoxi-etilo, 2,2-difluoroetilo o ciclopropil-metilo;
 o una sal de tal compuesto.
- 40 6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que
 R² representa metilo;
 o una sal de tal compuesto.
- 45 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 a 6, en el que
 R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con halógeno, metoxi,
 trifluorometilo o fenilo;
 o una sal de tal compuesto.
- 50 8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 7, en el que
 R³ representa un grupo heteroarilo que no está sustituido o está mono-sustituido con flúor, cloro o trifluorometilo, en
 el que el grupo heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste en pirimidilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo;

o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

5 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9-(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

10 ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

15 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3R)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(4-metilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

20 ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

25 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(2-metilquinazolin-4-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(etil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(propil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(isopropil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(ciclopropilmetil)-amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

30 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinazolin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-fenilpirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-metoxipirimidin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

35 ácido (3S)-2-(3-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluoropiridin-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropiridin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

5 ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético; y

ácido (3S)-2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(2,2-difluoroetil)-amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

o una sal de tal compuesto.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

10 ácido (3S)-2-(3-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido (3S)-2-(6-fluoro-3-(metil(quinoxalin-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-metiltiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(3-((4-(terc-butil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

15 ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(3-((5-(terc-butil)isoxazol-3-il)(metil)amino)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(6-fluoro-3-(isoxazol-3-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

20 ácido 2-(6-fluoro-3-(metil(5-metilisoxazol-3-il)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(6-cloro-3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

25 ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético; y

ácido 2-(3-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético;

o una sal de un compuesto tal.

30 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

35 13. El uso de un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades o trastornos alérgicos o inmunitarios agudos y crónicos, que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma grave, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos sistémicos de mastocitos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad
40 intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos específicos de órganos de estos últimos), síndromes hipereosinofílicos tales como neumonía

eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angioloide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica y síndrome de DRESS (erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos relacionados con fármacos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que incluyen leucemia basofílica y leucocitosis basofílica.

14. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades o trastornos alérgicos o inmunitarios agudos y crónicos, que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma grave, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos sistémicos de mastocitos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños tales como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos específicos de órganos de estos últimos), síndromes hipereosinofílicos tales como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angioloide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica y síndrome de DRESS (erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos relacionados con fármacos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que incluyen leucemia basofílica y leucocitosis basofílica.

15. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma grave, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a alimentos, trastornos sistémicos de mastocitos, choque anafiláctico, urticaria y eczema.