



(51) МПК
C07D 209/88 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007128736/04, 22.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.12.2005(30) Конвенционный приоритет:
27.12.2004 EP PCT/EP2004/014719

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2009

(45) Опубликовано: 20.11.2010 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **GB 2388540 A**, 19.11.2003. **WO 03/051837**
A2, 26.06.2003. **WO 03/062200 A2**, 31.07.2003.
RU 2119914 C1, 10.10.1998.(85) Дата перевода заявки PCT на национальную
фазу: 27.07.2007(86) Заявка PCT:
IB 2005/054380 (22.12.2005)(87) Публикация PCT:
WO 2006/070325 (06.07.2006)

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

(72) Автор(ы):

ФЕШЕР Аня (СН),
ФРИТЦ Хайнц (СН),
РИДЕРЕР Маркус (СН)

(73) Патентообладатель(и):

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД (СН)

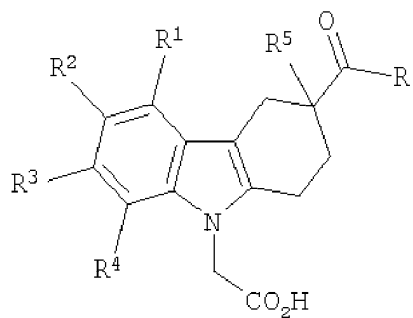
RU
2 404 163
C2

RU
2 404 163
C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,4,9-ТЕТРАГИДРО-1Н-КАРБАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА CRTH2

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям, выбранным из группы, включающей 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазолы формулы I



I

где R¹, R², R³ и R⁴ независимо означают водород, алкил, алкокси, галоген, нитро, циано, трифторметил или формил, R⁵ означает

водород, алкил или $-CF_3$, R^6 означает алкокси, арилалкокси, выбранный из бензилокси и 1-фенилэтокси, или $-NR^7R^8$, R^7 и R^8 независимо означают водород, алкил, цианоалкил; алкенил, где алкенил представляет собой этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил или 5-гексенил; арил, где арил представляет собой фенильный или нафтильный радикал, где указанные радикалы необязательно могут быть монозамещены галогеном, алкилом, алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, фенилалкилом или фенилкарбонилем; или дизамещены заместителем, независимо выбранным из галогена, алкокси и фенила; арилалкил, где арилалкил представляет собой фенилалкил, где алкильная группа необязательно может быть замещена фенилом; фенилалкил, где фенильное кольцо необязательно может быть замещено метилendiокси; фенилалкил, который дизамещен галогеном; фенилалкил, который монозамещен галогеном, $-CF_3$, $-OCHF_2$, алкилом или алкилсульфанилом; или нафтилалкил; фенилкарбонил; циклоалкил, где циклоалкил представляет собой циклопентильный или циклогексильный радикал, где указанные радикалы необязательно могут быть замещены с конденсированным бензольным кольцом; пиридилалкил; тиенилалкил; фуранилалкил или имидазолалкил; или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

гетероциклическую 5-, 6-, 7- или 8-членную кольцевую систему, содержащую один-три гетероатома, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, причем указанная циклическая система необязательно может быть замещена (1) одним или двумя конденсированными бензольными циклами, где бензольные циклы незамещены или замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы включающей C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, галоген, $-CF_3$ и $-OCF_3$; (2) незамещенным фенильным циклом, (3) моно- или дизамещенным фенильным циклом, где заместители независимо выбирают из группы, включающей галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$; или (4) фенилалкилом, где алкильная группа замещена фенилом; где термин «алкил», отдельно или в любой комбинации, означает насыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую 1-7 атомов углерода; где указанная алкильная группа является незамещенной, если не утверждается другое; или к их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, и к применению соединений по п.1. Технический результат - получение новых биологически активных соединений, обладающих антагонистической активностью в отношении рецептора CRTN2. 3 н. и 10 з.п. ф-лы, 5 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 209/88 (2006.01)*A61K 31/404* (2006.01)*A61P 37/08* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007128736/04, 22.12.2005**(24) Effective date for property rights:
22.12.2005(30) Priority:
27.12.2004 EP PCT/EP2004/014719(43) Application published: **10.02.2009**(45) Date of publication: **20.11.2010 Bull. 32**(85) Commencement of national phase: **27.07.2007**(86) PCT application:
IB 2005/054380 (22.12.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/070325 (06.07.2006)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11**

(72) Inventor(s):

**FESHER Anja (CH),
FRITTS Khajnts (CH),
RIDERER Markus (CH)**

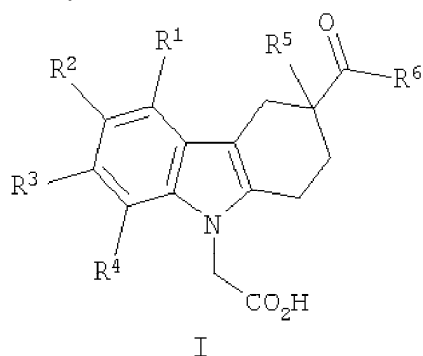
(73) Proprietor(s):

AKTELION FARMAS'JuTIKLZ LTD (CH)(54) **2,3,4,9-TETRAHYDRO-1H-CARBAZOLE DERIVATIVES AS CRTH2 RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds selected from a group comprising 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazoles of formula I



where R^1 , R^2 , R^3 and R^4 independently denote hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, nitro, cyano, trifluoromethyl or formyl, R^5 denotes hydrogen, alkyl or $-CF_3$, R^6 denotes alkoxy, arylalkoxy, selected

from benzyloxy and 1-phenylethoxy, or $-NR^7R^8$, R^7 and R^8 independently denote hydrogen, alkyl, cyanoalkyl, alkenyl, where alkenyl is ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl or 5-hexenyl; aryl, where aryl is a phenyl or naphthyl radical, where said radicals can optionally be monosubstituted with a halogen, alkyl, alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, phenylalkyl or phenylcarbonyl; or disubstituted with a substitute independently selected from halogen, alkoxy and phenyl; arylalkyl, where arylalkyl is phenylalkyl, where the alkyl group can optionally be substituted with phenyl; phenylalkyl, where the phenyl ring can optionally be substituted with methylenedioxy; phenylalkyl which is disubstituted with a halogen; phenylalkyl which is monosubstituted with a halogen, $-CF_3$, $-OCHF_2$, alkyl or alkylsulfanyl; or naphthylalkyl; phenylcarbonyl; cycloalkyl, where cycloalkyl is a cyclopentyl or cyclohexyl radical, where said radicals can optionally be substituted with a

condensed benzene ring; pyridylalkyl; thienylalkyl; or R⁷ and R⁸ together with a nitrogen atom to which they are bonded form a heterocyclic 5-, 6-, 7- or 8-member ring system containing 1-3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur atoms, wherein said cyclic system can optionally be substituted with (1) one or two condensed benzene rings, where the benzene rings are unsubstituted or substituted with one or two substitutes independently selected from a group comprising C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, halogen, -CF₃ and -OCF₃; (2) unsubstituted phenyl ring, (3) mono- or disubstituted phenyl ring, where the substitutes are independently

selected from a group comprising halogen, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, -CF₃ and -OCF₃; or (4) phenylalkyl, where the alkyl group is substituted with phenyl; where the term "alkyl", separately or in any combination, denotes a saturated straight or branched hydrocarbon chain containing 1-7 carbon atoms; where the said alkyl group is unsubstituted unless stated otherwise; or to pharmaceutically acceptable salts thereof. Invention also relates to a pharmaceutical composition and to use of compounds in claim 1.

EFFECT: obtaining novel biologically active compounds having CRTH2 receptor antagonist activity.
13 cl, 5 tbl

R U 2 4 0 4 1 6 3 C 2

R U 2 4 0 4 1 6 3 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям группы 2,3,4,9-
5 тетрагидро-1Н-карбазола формулы I и к их применению в качестве эффективных
антагонистов “соединения, гомологичного рецептору хемоаттрактанта,
экспрессированного в клетках Th2” (в данном контексте CRTN2) для лечения
10 простагландин-опосредованных заболеваний, к фармацевтическим композициям,
содержащим указанные соединения и к способам их получения. Соединение
формулы I прежде всего можно использовать в составе фармацевтических
15 композиций для лечения хронических и острых аллергических/иммунных
нарушений, включающих аллергическую астму, ринит, хроническое
обструктивное заболевание легких (COPD), дерматит, воспалительное
заболевание кишечника, ревматоидный артрит, аллергический нефрит,
20

25

30

35

40

45

50

конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системный мастоцитоз, анафилактический шок, уртикарию, экзему, зуд, воспаление, травму вследствие ишемии/реперфузии, церебрально-васкулярные заболевания, плеврит, язвенный колит, эозинофил-опосредованные заболевания, такие, как синдром Чарджа-Стросса и синусит, и базофил-опосредованные заболевания, такие, как базофильный лейкоз и базофильный лейкоцитоз, у человека и других млекопитающих.

Предпосылки создания изобретения

В результате сложной ответной реакции на воздействие аллергена активируется каскад событий с участием множества медиаторов, включающих различные типы клеток, таких, как нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, тучные клетки и Т-хелперные клетки (Th), а также цитокины и хемокины. Например, клетки Th2 регулируют аллергические ответные реакции за счет продуцирования цитокинов Th2, таких, как интерлейкин-4 (IL-4), IL-5 и IL-13. Биохимические процессы, которые запускаются такими медиаторами, включают дифференциацию клеток Th2, синтез иммуноглобулина (Ig)E, рост и дифференциацию тучных клеток, нарушение экспрессии CD23, дифференциацию, повторное накопление, миграцию и активацию эффекторных клеток, таких, как эозинофилы и базофилы, а также их пролонгированное выживание. При замедленном высвобождении вышеуказанных медиаторов аллергические или иммунные ответные реакции могут переходить (при отсутствии лечения) в острые воспалительные заболевания, которые сопровождаются повреждением рецепторов, гиперчувствительностью, повышенной сосудистой проницаемостью, отеком, повышенной секрецией слизи, гиперреактивностью дыхательных путей и бронхоспазмами.

Ключевыми провоспалительными медиаторами при аллергических ответных реакциях являются такие хемокины, как простагландин D2 (PGD2), гистамин, цистеиниллейкотриены (CysLT) и тромбоксан A2 (TxA2). Основным продуктом метаболической трансформации арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы является PGD2, который высвобождается в больших количествах из активированных тучных клеток при аллергическом приступе.

Установлено, что PGD2 активирует рецептор (TP) тромбоксана A2, рецептор (DP1) PGD2 и недавно идентифицированный сопряженный с G-белком

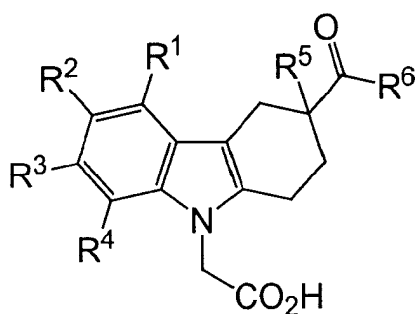
рецептор, получивший название “соединение, гомологичное рецептору хемоаттрактанта, экспрессированное в клетках Th2” (CRTH2 или DP2). Рецепторы CRTH2 экспрессируются в клетках Th2, эозинофилах и базофилах. PGD2 индуцирует миграцию и активацию указанных клеток благодаря активации рецептора CRTH2.

Для лечения симптомов аллергических состояний используется множество лекарственных препаратов, таких, как антигистамины, β 2-агонисты, модификаторы лейкотриенов, нестероидные противовоспалительные агенты, ингибиторы циклооксигеназы-2, иммунодепрессанты и моноклональные антитела анти-IgE. При лечении аллерген-индуцированных нарушений наиболее эффективными лекарственными средствами являются кортикостероиды, несмотря на тяжелые дозо-зависимые побочные действия, обусловленные неспецифическим ингибированием транскрипции некоторых цитокинов и хемокинов. Такие лекарственные препараты не излечивают заболевание и снятые симптомы заболевания повторяются вскоре после завершения курса. Таким образом, существует необходимость в новых подходах к лечению и/или профилактике аллергических ответных реакций за счет подавления специфично индуцируемого хемоаттрактанта, например, индуцируемой PGD2 тканевой инвазии эффекторных клеток. Следовательно, антагонистическое блокирование связывания PGD2 с рецептором CRTH2 можно использовать для лечения аллергических состояний.

До настоящего времени в патентной литературе описано лишь несколько соединений, обладающих антагонистическим действием в отношении CRTH2. В патенте GB №2388540 (фирма Bayer AG) описано применение раматробана ((3R)-3-(4-фторбензилсульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-пропионовая кислота) для профилактики и лечения аллергических заболеваний, таких, как астма, аллергический ринит, или аллергический конъюнктивит. Пероральная биодоступность раматробана и его способность ингибировать простагландин D2-индуцированную миграцию эозинофилов *in vitro* описаны в статье, опубликованной в *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(1), 347-352 (2003).

Описание изобретения

Одним объектом настоящего изобретения являются новые соединения группы 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазола формулы I



I

где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо означают водород, алкил (прежде всего метил или изопропил), алкокси (прежде всего метокси), галоген, нитро, циано, трифторметил или формил, предпочтительно водород, алкил (прежде всего метил или изопропил), алкокси (прежде всего метокси), галоген, нитро, циано или трифторметил, предпочтительно R^1 означает водород, R^5 означает водород, алкил или $-CF_3$, предпочтительно водород или алкил, такой, как прежде всего водород, метил, этил или н-пропил, R^6 означает алкокси, арилалкокси или $-NR^7R^8$, прежде всего фенилалкокси или $-NR^7R^8$, наиболее предпочтительно $-NR^7R^8$, R^7 и R^8 независимо означают водород, алкил, цианоалкил, алкенил, арил, арилалкил, фенилкарбонил, циклоалкил, пиридилалкил (прежде всего пиридилэтил), тиенилалкил (прежде всего тиенилметил), фуранилалкил или имидазолилалкил, или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическую 5-, 6-, 7- или 8-членную систему, содержащую один-три гетероатома, независимо выбранные из атомов азота, кислорода и серы (прежде всего 1 или 2 атома азота), причем указанная циклическая система необязательно замещена (1) одним или двумя конденсированными бензольными циклами, а бензольные циклы незамещены или замещены одним

или двумя заместителями, независимо выбранными из группы включающей, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси (прежде всего метокси), галоген, -CF₃ и -OCF₃, (2) незамещенным фенильным циклом, (3) моно- или дизамещенным фенильным циклом, причем заместители независимо выбирают из группы, включающей галоген, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, -CF₃ и -OCF₃, или (4) фенилалкилом, где алкильная группа замещена фенилом, таким, как прежде всего бензгидрил, и необязательно чистые энантиомеры, смеси энантиомеров, такие, как рацематы, оптически чистые диастереомеры, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров и диастереомеров, такие, как диастереомерные рацематы, мезоформы и геометрические изомеры, пролекарства соединений, содержащих соответствующую функциональную группу, а также сольваты и морфологические формы и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы I являются антагонистами рецептора CRTN2 и могут использоваться для профилактики и/или лечения хронических и острых аллергических иммунных нарушений, включающих аллергическую астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD)), дерматит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, аллергический нефрит, конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системный мастоцитоз, анафилактический шок, уртикарию, экзему, зуд, воспаление, повреждения вследствие ишемии/реперфузии, цереброваскулярные нарушения, плеврит, язвенный колит, эозинофил-ассоциированные заболевания, включающие синдром Чарджа-Стросса и синусит, и базофил-ассоциированные заболевания, включающие базофильный лейкоз и базофильный лейкоцитоз у человека и других млекопитающих.

В одном варианте настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R¹, R², R³ и R⁴ независимо означают водород, алкил, алкокси, галоген, нитро, циано, трифторметил или формил, R⁵ означает водород, алкил или -CF₃, R⁶ означает алкокси, арилалкокси, моно-, ди- или тризамещенный арилалкокси, замещенный в арильной группе заместителями независимо выбранными из

группы, включающей галоген, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, -CF₃, -OCF₃, или R⁶ означает -NR⁷R⁸,

5 R⁷ и R⁸ независимо означают водород, алкил, цианоалкил, алкенил, арил, арил, моно-, ди- или тризамещенный заместителями независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, -CF₃, -OCF₃;
 10 арилалкил, моно-, ди- или тризамещенный арилалкил, замещенный в арильной группе заместителями независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, -CF₃, -OCF₃, или R⁷ и R⁸ независимо означают фенилкарбонил, фенил(C₁-C₄)алкил, необязательно замещенный в
 15 фенильном цикле группой метилendiокси; циклоалкил, пиридилалкил, тиенилалкил, фуранилалкил или имидазолилалкил, или
 20 R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическую 5-, 6-, 7- или 8-членную систему, содержащую один-три гетероатома, независимо выбранные из атомов азота, кислорода и серы,
 25 причем указанная циклическая система необязательно замещена (1) одним или двумя конденсированными бензольными циклами, а бензольные циклы незамещены или замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы включающей, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, галоген, -CF₃, -OCF₃, (2)
 30 незамещенным фенильным циклом, или (3) моно- или дизамещенным фенильным циклом, причем заместители выбирают из группы, включающей галоген, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, -CF₃ или -OCF₃.

35 В предпочтительном варианте R¹, R², R³ и R⁴ означают C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, галоген, нитро, циано или трифторметил. В более предпочтительном варианте R¹, R², R³ и R⁴ выбирают из группы, включающей метил,
 40 трифторметил, метокси, фтор, хлор, бром или иод.

В другом предпочтительном варианте R⁷ означает водород, алкенил, алкил, арилалкил, циклоалкил или гетероарилалкил, а R⁸ означает арил, арилалкил или гетероарилалкил.
 45

В еще одном предпочтительном варианте R⁷ означает алкенил, алкил, арил(C₁-C₄)алкил, циклоалкил, тиенил(C₁-C₄)алкил, фуранил(C₁-C₄)алкил,
 50 пиридил(C₁-C₄)алкил или имидазолил(C₁-C₄)алкил, а R⁸ означает водород, арил,

арил(C₁-C₄)алкил, фуранил(C₁-C₄)алкил, пиридил(C₁-C₄)алкил или тиенил(C₁-C₄)алкил.

5 В наиболее предпочтительном варианте R⁷ означает водород, аллил, 2-
 цианоэтил, метил, бутил, этил, изопропил, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил,
 фенилпропил, циклогексил или тиофен-3-илметил, а R⁸ означает фенил, 2-
 10 бензилфенил, 2-метоксифенил, 2-метилфенил, 2-трифторметилфенил, 3,4-
 дихлорфенил, 3-бензоилфенил, 3-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-
 хлорфенил, 4-фторфенил, 4-метоксибифенил-3-ил, 4-трифторметоксифенил, 5-
 15 хлор-2-метоксифенил, нафталин-1-ил, бензо[1,3]диоксол-5-илметил, бензил,
 дифенилметил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 2-пиридин-2-илэтил, 4-фенилбензил,
 3,4-дихлорбензил, 2,4-дихлорбензил, дифторметоксибензил, 2-хлорбензил, 4-
 хлорбензил, 2-метилсульфанилбензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 4-
 20 фторбензил, 2-трифторметилбензил, 3-трифторметилбензил, 2,4-дифторбензил,
 2,5-дифторбензил, 2,6-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-хлор-2-фторбензил,
 (2-фторфенил)этил, (3-фторфенил)этил, (4-фторфенил)этил, (4-хлорфенил)этил,
 25 (2,6-дихлорфенил)этил, нафталин-1-илметил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил,
 индан-2-ил или 2,2-дифенилэтил.

В другом наиболее предпочтительном варианте R⁷ означает водород, аллил,
 30 2-цианоэтил, бутил, этил, изопропил, 3-фенилпропил, бензил, фенилэтил,
 циклогексил или тиофен-3-илметил, а R⁸ означает 2-бензилфенил, 2-
 метоксифенил, 2-метилфенил, 2-трифторметилфенил, 3,4-дихлорфенил, 3-
 35 бензоилфенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-
 метоксибифенил-3-ил, 4-трифторметоксифенил, 5-хлор-2-метоксифенил,
 нафталин-1-ил, (R)-1-фенилэтил, (S)-1-фенилэтил, бензо[1,3]диоксол-5-илметил,
 бензил, дифенилметил, фенилэтил или 2-пиридин-2-илэтил.

В другом варианте R⁷ означает аллил, 2-цианоэтил, бутил, этил, изопропил,
 3-фенилпропил, бензил, фенилэтил, циклогексил или тиофен-3-илметил, а R⁸
 45 означает 2-бензилфенил, 2-метоксифенил, 2-метилфенил, 2-трифторметилфенил,
 3,4-дихлорфенил, 3-бензоилфенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-
 фторфенил, 4-метоксибифенил-3-ил, 4-трифторметоксифенил, 5-хлор-2-
 метоксифенил, нафталин-1-ил, (R)-1-фенилэтил, (S)-1-фенилэтил,
 50 бензо[1,3]диоксол-5-илметил, бензил, дифенилметил, фенилэтил или 2-пиридин-

2-илэтил, или R^8 означает водород, арил, арил(C_1 - C_4)алкил, фуранил(C_1 - C_4)алкил, пиридил(C_1 - C_4)алкил или тиенил(C_1 - C_4)алкил.

5 В еще одном предпочтительном варианте R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют дигидродибензо[b,f]азоцин, дигидроиндол, дигидроизохинолин, дигидрохинолин или дибензоазепин. Более
10 предпочтительные циклы включают 11,12-дигидро-6Н-дибензо[b,f]азоцин-5-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил, 3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил, 4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил, 6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-ил, 6,7-диметокси-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил, 7-трифторметил-3,4-
15 дигидро-2Н-хинолин-1-ил и дибензо[b,f]азепин-5-ил. В еще одном более предпочтительном варианте R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они
20 присоединены, образуют 11,12-дигидро-6Н-дибензо[b,f]азоцин-5-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил, 3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил, 4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил, 6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-ил, 6,7-
25 диметокси-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил, 7-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил, дибензо[b,f]азепин-5-ил, 1Н,3Н-бензо[d,e]изохинолин-2-ил, 4-бензгидрилпиперазин-1-ил или азоцин-1-ил.

В еще одном предпочтительном варианте R^6 означает C_1 - C_4 алкокси или
30 арил(C_1 - C_4)алкокси, прежде всего (R)-1-фенилэтилокси или бензилокси.

Настоящее изобретение относится также к соединениям формулы I, где значения одного или более заместителей и символов, указанные для формулы I
35 или для варианта формулы I, заменены на их предпочтительные значения, указанные в описании заявки, например, такие, как указанные выше.

В наиболее предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где
40

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо означают водород, алкил, алкокси, галоген, нитро, циано или трифторметил, предпочтительно R^1 означает водород,

45 R^5 означает водород или алкил,

R^6 означает фенилалкокси или $-NR^7R^8$,

R^7 и R^8 независимо означают водород, алкил, цианоалкил, алкенил, фенил,

50 необязательно монозамещенный группами галоген, алкил, алкокси, $-CF_3$, -

OCF₃, фенилалкил или фенилкарбонил; или R⁷ и R⁸ независимо означают
 фенил, дизамещенный заместителем, независимо выбранным из группы,
 включающей галоген, алкокси и фенил; или R⁷ и R⁸ независимо означают
 фенилалкил, необязательно замещенный в алкильном фрагменте фенилом или
 необязательно замещенный в фенильном цикле группой метилendiокси; или
 R⁷ и R⁸ независимо означают фенилалкил, дизамещенный галогеном или
 монозамещенный группой галоген, -CF₃, -OCHF₂, алкил или алкилсульфанил;
 или R⁷ и R⁸ независимо означают нафтил, нафтилалкил, циклоалкил, прежде
 всего циклопентил или циклогексил, необязательно замещенный
 конденсированным бензольным циклом; или R⁷ и R⁸ независимо означают
 пиридилалкил или тиенилалкил, или
 R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют
 гетероциклическую 5-, 6-, 7- или 8-членную систему, включающую один или
 два гетероатома, например, атом азота, причем указанная система
 необязательно замещена (1) одним или двумя конденсированными
 бензольными циклами, незамещенными или замещенными одним или двумя
 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкокси и -
 CF₃, (2) фенилом, монозамещенным галогеном, или (3) фенилалкилом, где
 алкильная группа замещена фенилом.

Наиболее предпочтительными новыми соединениями по настоящему
 изобретению являются

[3-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил]уксусная кислота,

{3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил}уксусная кислота,

[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил]уксусная кислота,

[3-метил-3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоил)-1,2,3,4-
 тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(бензилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил]уксусная кислота,

{3-[(4-фторфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(бензилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[фенил(3-фенилпропил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[(3,4-дихлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(аллилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота и

{3-[метил(2-трифторметилфенил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота.

Более предпочтительными новыми соединениями по настоящему изобретению являются

[3-(метилфенилкарбамоил)-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-метил-3-(метил-орто-толилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(2-бензилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(дибензо[b,f]азепин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(этилнафталин-1-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-метил-3-[фенил(3-фенилпропил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

5 [3-(этилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

10 [3-(бензилизопропилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

15 {3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензилфенетилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

20 [3-(3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(циклогексилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

25 {3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

30 [3-метил-3-(фенетилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(2-метоксифенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

35 [3-(аллилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

40 [3-(бензилфенетилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(фенетилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

45 [3-(метил-орто-толилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

50

[3-(метилфенилкарбамоил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

5 [3-(7-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

10 {3-[(4-фторфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(4-метоксибифенил-3-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[6-фтор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

20 [7-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[6-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

25 {3-[метил(2-пиридин-2-илэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

30 {3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

{(R)-3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

35 [3-(изопропилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

40 {3-[(3,4-дихлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензгидрилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

45 [6-циано-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

50

[3-(2-бензилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

5 [6-изопропил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[6-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

10 [3-(11,12-дигидро-6Н-добензо[b,f]азоцин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(метилфенетилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[6-бром-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

20 [3-(3-бензоилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-добензилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

25 [3-(этилнафталин-1-илкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[(3-фторфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

30 {3-[бензил(2-цианоэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

(3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

35 [3-(изопропилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-дифенетилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

40 [3-(бензгидрилметилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(5-хлор-2-метоксифенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

45 [3-(бутилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[этил-(4-трифторметоксифенил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота и

5 [6-иод-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота.

Предпочтительными новыми соединениями по настоящему изобретению являются

10 [6-метокси-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(R)-1-фенилэтиловый эфир 9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты,

15 {(S)-3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

20 [3-(6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[8-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

25 бензиловый эфир 9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты,

30 [3-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(6,7-диметокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

35 {3-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота и

40 [3-(циклогексилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота.

Наиболее предпочтительными новыми соединениями по настоящему изобретению являются

45 {3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

50

{3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

5 [3-(бензилфенетилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

10 [3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(азоцин-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

15 (3-фенилкарбамоил-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

20 [3-(метилфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[6-фтор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота и

25 {6-фтор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота.

Прежде всего предпочтительными новыми соединениями по настоящему изобретению являются

30 [3-(4-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

35 {6-фтор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

40 [3-(бензгидрилметилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(2,6-дихлорфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

45 {3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(3-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

50

[3-(3,5-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

5 [3-(3-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(3-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота

10 [3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

15 [3-этил-3-(3-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-этил-3-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

20 [3-(2-хлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(бензилфенетилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

25 [3-метил-3-(2-метилсульфанилбензилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

30 (3-этил-3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

35 [3-этил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

40 [3-(2-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(2-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

45 {3-метил-3-[(нафталин-1-илметил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

{3-[бензил(2-цианоэтил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

50

[3-(бензилбутилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

5 [3-(4-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

10 [3-(2,4-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил(4-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

20 [3-(2-дифторметоксибензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(2-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

25 [3-(бензилэтилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-метил-3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

30 [3-этил-3-(2-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

35 [3-(4-хлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота и

(3-{бензил[2-(4-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота.

40 Предпочтительными новыми соединениями по настоящему изобретению являются

45 [3-метил-3-(4-пентилбензилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил(4-хлор-2-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

50

[3-(азоцин-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

5 [3-(2-фторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(3,4-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

10 (3-{бензил[2-(4-хлорфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

[3-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(бензгидрилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

20 {8-хлор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[8-хлор-3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

25 [3-(2,6-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

30 {3-[бензил(3-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

35 [3-(бензгидрилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

40 {3-[бензил(3-трифторметилбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензгидрилкарбамоил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

45 [3-(4-фторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(3-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

50

[3-(бензилизопропилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил(3,5-дифторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(2-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

{3-[бензил(2-трифторметилбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

{3-[бензил(4-фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота и

[3-(1H,3H-бензо[de]изохинолин-2-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота.

Другими предпочтительными новыми соединениями по настоящему изобретению являются

{3-[бензил(2,5-дифторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

{3-[бензил(3-фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

{3-метил-3-[(R)-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

{3-[бензил(3,5-дифторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензилметилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(4-хлорфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(4-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

[8-хлор-3-(2,2-дифенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил(3-трифторметилбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(4-бензгидрилпиперазин-1-карбонил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

{3-[бензил(4-хлор-2-фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[3-(бензгидрилкарбамоил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(3-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(2,6-дихлорфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

{3-[бензил(2-трифторметилбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

{3-[бензил(2,5-дифторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота,

[8-хлор-3-(индан-2-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

(3-{бензил[2-(2-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота,

[6-фтор-3-((R)-1-фенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[6-фтор-3-((R)-1-фенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(бензилцианометилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота,

[3-(2,3-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота и

[7-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота.

Если не указано иное, общие термины и названия, используемые выше и ниже по тексту, имеют следующие значения.

Термин "алкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает насыщенную алифатическую группу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащую 1-7, предпочтительно 1-4 атома углерода, т.е. C₁-C₄алкил. Алкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей алкенил, алкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, алкилкарбонилокси, алкилендиокси, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтио, алкинил, амино, аминокарбонил, арил, арилалкенил, арилалкилокси, арилокси, арилоксикарбонил, арилсульфинил, арилсульфонил, арилтио, карбокси, циано, формил, галоген, галогеналкокси, гетероциклил, гидроксид, меркапто и нитро, присоединенными к любому атому углерода алкильной группы. Если не указано иное, термин "алкил" предпочтительно относится к незамещенной алкильной группе. Типичные примеры алкила включают, без ограничения перечисленным, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил (или 2-метилпропил), циклопропилметил, н-пентил, изопентил, изоамил, н-амил, н-гексил, н-гептил и н-октил.

Термин "алкенил" используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-7, предпочтительно 2-4 атома углерода, и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь (R_aR_bC=CR_cR_d). R_a-R_d означает заместители, каждый из которых независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкокси и алкоксиалкил, предпочтительно водород и алкил. Типичные примеры алкенила включают, без ограничения перечисленным, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил и 5-гексенил, прежде всего 2-пропенил.

Термин "алкилендиокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу -O(CH₂)_nO-, где n предпочтительно равно 1 или 2, и где атомы кислорода присоединены к двум соседним атомам углерода, предпочтительно к двум соседним атомам углерода в фенильном цикле. Типичные примеры алкилендиокси включают, без ограничения перечисленным, метилендиокси и этилендиокси.

Термин "алкинил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной

цепью, содержащий 2-7 атомов углерода, и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь ($R_a-C\equiv C-R_b$). R_a и R_b означают заместители, каждый из которых независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкокси и алкоксиалкил, предпочтительно водород и алкил. Типичные примеры алкинила включают, без ограничения перечисленным, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 3-бутинил и 2-пентинил.

Термин "алкокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкильную группу, содержащую 1-7, предпочтительно 1-4 атома углерода, присоединенную к основному фрагменту молекулы через атом кислорода. Типичные примеры алкокси включают, без ограничения перечисленным, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси, прежде всего метокси.

Термин "алкоксиалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкокси группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры алкоксиалкильной группы включают, без ограничения перечисленным, трет-бутоксиметил, 2-этоксиэтил, 2-метоксиэтил и метоксиметил.

Термин "алкоксикарбонил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкокси группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу. Типичные примеры алкоксикарбонила включают, без ограничения перечисленным, метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Термин "алкоксикарбонилалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкоксикарбонильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры алкоксикарбонилалкила включают, без ограничения перечисленным, метоксикарбонилметил, метоксикарбонилпропил, этоксикарбонилбутил и 2-трет-бутоксикарбонилэтил.

Термин "алкилкарбонил" или "ацил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу. Типичные примеры алкилкарбонила включают, без ограничения перечисленным, ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил.

Термин "алкилкарбонилалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкилкарбонильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры алкилкарбонилалкила включают, без ограничения перечисленным, 2-оксопропил, 3,3-диметил-2-оксопропил, 3-оксобутил и 3-оксопентил.

Термин "алкилкарбонилокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкилкарбонильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через атом кислорода. Типичные примеры алкилкарбонилокси включают, без ограничения перечисленным, ацетилокси, этилкарбонилокси и трет-бутилкарбонилокси.

Термин "алкилсульфинил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через сульфинильную группу. Типичные примеры алкилсульфинила включают, без ограничения перечисленным, метилсульфинил и этилсульфинил.

Термин "алкилсульфинилалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкилсульфинильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры алкилсульфинилалкила включают, без ограничения перечисленным, метилсульфинилметил и этилсульфинилметил.

Термин "алкилсульфонил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через сульфонильную группу. Типичные примеры алкилсульфонила включают, без ограничения перечисленным, метилсульфонил и этилсульфонил.

Термин "алкилсульфонилалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкилсульфонильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры алкилсульфонилалкила включают, без ограничения перечисленным, метилсульфонилметил и этилсульфонилметил.

Термин "алкилтио" (синоним "алкилсульфанил"), используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкильную группу,

присоединенную к основному фрагменту молекулы через тиогруппу. Типичные примеры группы алкилтио включают, без ограничения перечисленным, метилтио, этилтиол, трет-бутилтио и гексилтио.

5 Термин "алкилтиоалкил" (синоним "алкилсульфанилалкил"), используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкилтиогруппу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу.

10 Типичные примеры алкилтиоалкила включают, без ограничения перечисленным, метилтиометил и 2-(этилтио)этил.

The термин "амино", используемый в описании заявки, отдельно или в 15 любой комбинации, означает группу $-NR_eR_f$, где R_e и R_f означают заместители, каждый из которых независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, арилалкил, ацил, алкилкарбонил, арилкарбонил, 20 карбамоил, уреидо, формил, алкилсульфонил, арилсульфонил и т.п. Типичные примеры аминогруппы включают, без ограничения перечисленным, диметиламино, этиламино и бензил(метил)амино.

25 Термин "аминоалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает аминогруппу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры аминоалкила включают, без ограничения перечисленным, аминометил, 2-(амино)этил, 30 бензил(метил)аминометил и диметиламинометил.

Термин "аминокарбонил" или "карбамоил", используемый в описании 35 заявки, отдельно или в любой комбинации, означает аминогруппу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через карбонильную группу. Типичные примеры аминокарбонила включают, без ограничения перечисленным, диметиламинокарбонил, бензиламинокарбонил и 40 этиламинокарбонил.

Термин "аминокарбонилалкил", используемый в описании заявки, отдельно 45 или в любой комбинации, означает аминокарбонильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры аминокарбонилалкила включают, без ограничения перечисленным, 2-амино-2-оксоэтил, 2-(бензиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 4-амино-4-оксобутил и 4-(диметиламино)-4- 50 оксобутил.

Термин "арил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает карбоциклическую группу, содержащую по меньшей мере один ароматический цикл, например, фенил или бифенил, прежде всего фенил, или арил означает поликонденсированную циклическую систему, в которой по меньшей мере один цикл является ароматическим, например, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил, антрил, фенантрил и флуоренил, прежде всего 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил или инданил. Арильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбирают из группы, включающей алкенил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкил, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, алкилкарбонилокси, алкилендиокси (прежде всего метилендиокси), алкилсульфинил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, алкилтио, алкилтиоалкил, алкинил, amino, aminoалкил, aminoкарбонил, aminoкарбонилалкил, арил, арилалкенил, арилалкилокси, арилалкил, арилокси, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкил, арилсульфинил, арилсульфинилалкил, арилсульфонил, арилсульфонилалкил, арилтио, арилтиоалкил, карбокси, карбоксиалкил, циано, цианоалкил, формил, формилалкил, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, гетероциклил, гидроксид, гидроксидалкил, меркапто, нитро и т.п., такой, как арилкарбонил, прежде всего фенилкарбонил.

Если R^7 и/или R^8 означает "арил", то такой термин предпочтительно означает фенил или нафтил, предпочтительно фенил, причем указанный фенил необязательно монозамещен группами галоген, алкил, алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, фенилалкил или фенилкарбонил, или дизамещен заместителем, независимо выбранным из группы, включающей галоген, алкокси и фенил; наиболее предпочтительно такой арил означает фенил, необязательно монозамещенный группами галоген, алкил, алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, фенилалкил или фенилкарбонил; или R^7 и/или R^8 означает фенил, дизамещенный заместителем, независимо выбранным из группы, включающей галоген, алкокси и фенил; или R^7 и/или R^8 означает нафтил.

Термин "арилалкенил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает арильную группу, присоединенную к основному

фрагменту молекулы через алкенильную группу. Арильная группа является незамещенной или замещенной, прежде всего, как указано выше для арильной группы. Типичные примеры арилалкенила включают, без ограничения

перечисленным, 2-фенилэтилен, 3-фенилпропен-2-ил и 2-нафт-2-илэтилен. Термин "арилалкокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает арильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкоксигруппу. Арильная группа является незамещенной или замещенной, прежде всего, как указано выше для арильной группы. Типичные примеры арилалкокси включают, без ограничения

перечисленным, 2-фенилэтокси, 5-фенилпентокси и 3-нафт-2-илпропокси. Если R^6 означает "арилалкокси", то такой термин предпочтительно означает бензилокси или 1-фенилэтокси.

Термин "арилалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает арильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Арильная группа является незамещенной или замещенной, прежде всего, как указано выше для арильной группы. Типичные примеры арилалкила включают, без ограничения

перечисленным, бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и 2-нафт-2-илэтил, такой, как прежде всего бензил, фенилэтил, фенилпропил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, дифенилметил, 4-фенилбензил, 3,4-дихлорбензил, 2,4-дихлорбензил, дифторметоксибензил, 2-хлорбензил, 4-хлорбензил, 2-метилсульфанилбензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 4-фторбензил, 2-трифторметилбензил, 3-трифторметилбензил, 2,4-дифторбензил, 2,5-дифторбензил, 2,6-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-хлор-2-фторбензил, (2-фторфенил)этил, (3-фторфенил)этил, (4-фторфенил)этил, (4-хлорфенил)этил, (2,6-дихлорфенил)этил, нафталин-1-илметил и 2,2-дифенилэтил.

Если R^7 и/или R^8 означает "арилалкил", то указанный термин предпочтительно означает фенилалкил, необязательно замещенный в алкильном фрагменте группой фенил или необязательно замещенный в фенильном цикле группой метилendiокси; или R^7 и/или R^8 означает фенилалкил, дизамещенный галогеном или монозамещенный группами галоген, $-CF_3$, $-OCHF_2$, алкил или алкилсульфанил; или R^7 и/или R^8 означает нафтилалкил.

Термин "арилокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает арильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через атом кислорода. Арильная группа является незамещенной или замещенной, прежде всего, как указано выше для арильной группы. Типичные примеры арилокси включают, без ограничения перечисленным, фенокси, нафтилокси, 3-бромфенокси, 4-хлорфенокси, 4-метилфенокси и 3,4-диметоксифенокси.

Термин "карбамоил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу $-C(O)NR_eR_f$, где R_e и R_f означают заместители, каждый из которых независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, алкил, арилалкил и т.п.

Аналогичным образом, термин "тиокарбамоил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу $-C(S)NR_eR_f$.

Термин "карбонил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу $-C(O)-$.

Термин "карбоксии", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу $-CO_2H$.

Термин "карбоксиалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает карбоксигруппу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры карбоксиалкила включают, без ограничения перечисленным, карбоксиметил, 2-карбоксиэтил и 3-карбоксипропил.

Термин "циано", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу $-C\equiv N$.

Термин "цианоалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает цианогруппу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры цианоалкила включают, без ограничения перечисленным, цианометил, 2-цианоэтил и 3-цианопропил, прежде всего 2-цианоэтил.

Термин "циклоалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую 3-10 атомов углерода, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо друг от друга

выбирают из группы, включающей алкенил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкил, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, алкилкарбонилокси, алкилендиокси, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, алкилтио, алкилтиоалкил, алкинил, амино, аминоалкил, аминокарбонил, аминокарбонилалкил, арил, арилалкенил, арилалкилокси, арилалкил, арилокси, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкил, арилсульфинил, арилсульфинилалкил, арилсульфонил, арилсульфонилалкил, арилтио, арилтиоалкил, карбокси, карбоксиалкил, циано, цианоалкил, формил, формилалкил, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, гетероцикл, гидрокси, гидроксиалкил, меркапто, нитро и т.п. Типичные примеры циклоалкила включают, без ограничения перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, прежде всего циклопентил и циклогексил. В полициклических циклоалкильных группах один из периферических циклов является ароматическим, например, в таких группах, как 1-инданил, 2-инданил, тетрагидронафтил, бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил и т.п.

Если R^7 и/или R^8 означает "циклоалкил", то указанный термин предпочтительно означает циклопентил или циклогексил, причем указанный радикал, прежде всего циклогексил необязательно замещен конденсированным бензольным циклом.

Термины "циклоалкенил" и "циклоалкинил", используемые в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означают ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную или тройную связь, соответственно. Такие группы необязательно замещены одним или более заместителями, указанными выше для циклоалкильных групп.

Термин "формил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу $-C(O)H$.

Термин "формилалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает формильную группу, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры

формилалкила включают, без ограничения перечисленным, формилметил и 2-формилэтил.

5 Термин "галоген", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает фтор, бром, хлор и иод.

10 Термин "галогеналкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкильную группу, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на атом галогена. Типичные примеры галогеналкила включают, без ограничения перечисленным, хлорметил, 2-фторэтил, трифторметил, пентафторэтил и 2-хлор-3-фторпентил.

15 Термин "галогеналкокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкоксигруппу, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на атом галогена. Типичные примеры галогеналкокси включают, без ограничения перечисленным, хлорметокси, 2-фторэтокси, трифторметокси и пентафторэтокси.

20 Термин "гетероциклил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает моноциклическую, бициклическую или полициклическую систему, содержащую до 15 атомов в цикле, по меньшей мере один из которых является гетероатомом, предпочтительно система включает один-три гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы. Циклическая система является насыщенной, частично ненасыщенной, ненасыщенной или ароматической, моно- или бициклической. Типичные
25 примеры гетероциклила включают, без ограничения перечисленным, фурил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, пирролинил, пирролидинил,
30 тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиадиазолил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, тиенил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотiomорфолинил, бензимидазолил, фталазинил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензофуранил, индолил, индолинил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолинил, хинолинил и
35 хиназолинил.

Указанные гетероциклические группы обязательно замещены одним или более заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбирают из группы, включающей алкенил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкил, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, алкилкарбонилокси, алкилендиокси, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, алкилтио, алкилтиоалкил, алкинил, амино, аминоалкил, аминокарбонил, аминокарбонилалкил, арил, арилалкенил, арилалкилокси, арилалкил, арилокси, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, (диарил)алкилкарбонил, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкил, арилсульфинил, арилсульфинилалкил, арилсульфонил, арилсульфонилалкил, арилтио, арилтиоалкил, карбокси, карбоксиалкил, циано, цианоалкил, циклоалкил, циклоалкилкарбонил, циклоалкилалкилкарбонил, формил, формилалкил, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, гетероцикл, гетероциклкарбонил, гидроксильный, гидроксильныйалкил, меркапто, нитро и т.п.

Если R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическую 5-, 6-, 7- или 8-членную циклическую систему, то указанная циклическая система является насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, предпочтительно насыщенной или частично насыщенной (частично насыщенная предпочтительно означает, что в системе присутствует одна двойная связь) и предпочтительно содержит один или два гетероатома в цикле, например, атома азота, причем циклическая система необязательно замещена, как указано для формулы I. Предпочтительно циклическая система необязательно замещена (1) одним или двумя конденсированными бензольными циклами, а указанные бензольные циклы являются незамещенными или замещенными одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкокси и $-CF_3$, (2) фенильным циклом, монозамещенным галогеном, или (3) фенилалкилом, где алкильная группа замещена фенилом.

Термин "гетероарил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, представляет собой специальный вариант гетероцикла и означает моно- или бициклическую или полициклическую ароматическую систему, в которой по меньшей мере один гетероциклический цикл является ароматическим.

Термин "насыщенный гетероцикл" является другим специальным вариантом гетероцикла и означает насыщенные циклы, указанные выше при определении термина "гетероцикл".

5 Термин "гетероциклалкенил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу гетероцикл, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкенильную группу. Типичные примеры 10 гетероциклалкенила включают, без ограничения перечисленным, 2-пирид-3-илэтил, 3-хинолин-3-илпропен-2-ил и 5-пирид-4-илпентен-4-ил.

15 Термин "гетероциклалкокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу гетероцикл, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкоксигруппу. Типичные примеры гетероциклалкокси включают, без ограничения перечисленным, 2-пирид-3- 20 илэтокси, 3-хинолин-3-илпропокси и 5-пирид-4-илпентилокси.

25 Термин "гетероциклалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу гетероцикл, присоединенную к основному фрагменту молекулы через алкильную группу. Типичные примеры гетероциклалкила включают, без ограничения перечисленным, 2-пирид-3- 30 илметил и 2-пиримидин-2-илпропил.

35 Термин "гетероциклокси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу гетероцикл, присоединенную к основному фрагменту молекулы через оксигруппу. Типичные примеры гетероциклалкила включают, без ограничения перечисленным, 35 пирид-3-илокси и хинолин-3-илокси.

Термин "гидрокси" или "гидроксил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу -ОН.

40 Термин "гидроксиалкил", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает алкильную группу, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на гидроксигруппу. Типичные примеры гидроксиалкила включают, без ограничения перечисленным, гидроксиметил, 2- 45 гидроксиэтил, 3-гидроксипропил и 2-этил-4-гидроксигептил.

50 Термин "нитро", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу -NO₂.

Термин "оксо", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу =O.

5 Термин "окси", используемый в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означает группу -O-.

Термины "меркапто" и "тиол", используемые в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означают группу -SH.

10 Термины "тио"(синоним "сульфанил"), "сульфинил" и "сульфонил", используемые в описании заявки, отдельно или в любой комбинации, означают группы -S(O)_n, где n равно 0, 1 и 2, соответственно.

15 Если не указано иное, в объем настоящего изобретения включены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, которые могут существовать и получают в виде изомерных форм, включающих цис- или
20 трансизомеры или их смеси, и таутомеры. Другие соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более стереогенных или асимметрических центров, таких, как один или более асимметрических атомов углерода, и, следовательно, могут образовывать оптически чистые энантиомеры,
25 смеси энантиомеров, рацематы, энантиомерночистые диастереомеры, смеси диастереомеров, эпимеры и другие стереоизомерные формы, которые характеризуют абсолютной конфигурацией, такой, как (R)-, (S)- или (R,S)-
30 конфигурация, предпочтительно (R)- или (S)-конфигурация. Такие изомеры получают известными способами, например, стереохимически контролируемым синтезом с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или с
35 использованием классических методов разделения, таких, как хроматографические методы или методы кристаллизации, или другими известными методами, такими, как образование диастереомерных солей, например, образование соли энантиомерно чистой хиральной кислоты или энантиомерно чистого хирального основания, или хроматография, например, с
40 использованием хроматографических материалов, модифицированных хиральными лигандами. Кроме того, настоящее изобретение включает соединения, содержащие центры любой геометрической асимметрии, например, несимметрично замещенную олефиновую двойную связь, включая E или Z геометрические изомеры и их смеси. Обычно, чистые изомеры соединений
45 формулы I предпочтительны по сравнению с другими смесями изомеров.
50

Соединения формулы I по настоящему изобретению можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает относительно нетоксичные неорганические или органические кислотнo-аддитивные или основнo-аддитивные соли, которые сохраняют биологическое действие и свойства исходного соединения, и которые не являются неприемлемыми в биологическом или ином отношении (см., например, Berge и др., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)).

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут содержать одну или более основных функциональных групп, таких, как амино, алкиламино или ариламино, и, следовательно, могут образовывать фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли. Указанные кислотнo-аддитивные соли получают по стандартным методикам в пригодном растворителе, смешивая исходное соединение формулы I с соответствующим количеством неорганической кислоты, включающей, без ограничения перечисленным, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту или фосфорную кислоту, или органической кислоты, включающей, без ограничения перечисленным, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, октановую кислоту, декановую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, аминокислоты, такие, как глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота, бензойную кислоту, коричную кислоту, салициловую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, или другие органические кислоты.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут содержать одну или более кислотных функциональных групп, и, следовательно, могут образовывать фармацевтически приемлемые основнo-аддитивные соли. Такие соли получают при добавлении соответствующего количества, обычно стехиометрического количества, щелочного реагента, такого, как гидроксид, карбонат или алкоксид, содержащего соответствующий катион, к исходному соединению в форме свободной кислоты в пригодном растворителе. Предпочтительные неорганические соли включают, без ограничения перечисленным, соли аммония, натрия, калия, кальция или магния, а также

цинка и др. Предпочтительные соли органических оснований включают, без ограничения перечисленным, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, циклических аминов, и основных ионообменных смол, таких, как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полиаминовые смолы и т.п.

Соединения по настоящему изобретению, содержащие кислотные и основные группы, могут также образовывать внутренние соли (цвиттерионы).

Для выделения или очистки можно также использовать фармацевтически неприемлемые соли, например, перхлораты, пиколинаты, пикраты или т.п. Для терапевтического применения используют только фармацевтически приемлемые соли или свободные соединения, которые применяются в форме фармацевтических препаратов и, следовательно, являются предпочтительными.

Некоторые соединения формулы I, включая их соли, могут существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах, таких, как, например, гидратированные формы, или кристаллы таких соединений могут включать растворитель, который использовался при кристаллизации. При этом могут существовать различные кристаллические формы. Настоящее изобретение включает все такие сольватированные и несольватированные формы.

Кроме того, настоящее изобретение относится к пролекарствам исходных соединений формулы I. Термин "пролекарство" означает фармакологически неактивные предшественники лекарственного средства, которые могут превращаться в терапевтически активную форму в физиологических условиях *in vivo*, например, благодаря сольволизу (гидролизу), ферментативной деградации в крови или в клетках (Bundgard H., Design of Prodrugs, сс. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985), Silverman R.B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, сс. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992), Higuchi T. и др., "Pro-drug as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, т.14). Термин "пролекарство" включает также любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают исходное соединение *in vivo* при введении млекопитающему. Пролекарственные формы соединений часто обладают преимуществом по сравнению с исходным соединением, например, в отношении растворимости, биодоступности, абсорбции, тканевой совместимости, распределении в тканях

или замедленного высвобождения в организме млекопитающего. Пролекарства являются вариантами или производными соединения формулы I, которые содержат группы, способные расщепляться в физиологических условиях, например, фармацевтически приемлемые сложные эфиры или амиды. Такие группы могут расщепляться за счет ферментативного или неферментативного гидролиза с образованием свободных гидроксидов, карбоксидов или аминогрупп активного исходного соединения. В другом варианте пролекарство представляет собой восстановленную форму, которая окисляется *in vivo* с образованием лекарственного соединения, например, тиол, который окисляется с образованием сульфоната или сульфата, или спирт, который окисляется с образованием карбоновой кислоты.

Кроме того, настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые сложные эфиры соединения формулы I. Термин "фармацевтически приемлемые сложные эфиры" означает относительно нетоксичные, этерифицированные производные исходного соединения. Указанные эфиры получают *in situ* на последней стадии выделения и очистки соединения, или вводят в схему последнюю стадию взаимодействия очищенного соединения в форме свободной кислоты или спирта с соответствующим этерифицирующим агентом. Сложные эфиры карбоновых кислот получают при взаимодействии кислоты со спиртом в присутствии катализатора. Сложные эфиры спиртов получают при взаимодействии гидроксилсодержащих соединений с этерифицирующим агентом, таким, как алканоилгалогенид. Кроме того, термин включает (низш.)алкиловые эфиры, способные сольватироваться в физиологических условиях, например, предпочтительно метиловые, этиловые и пропиловые эфиры, а также другие эфиры, такие, как метоксиметиловый эфир, метилтиометиловый эфир, пивалоилоксиметиловый эфир и т.п. (см., например, Berge и др., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)).

Соединения по настоящему изобретению обладают ценными, прежде всего фармакологическими свойствами. Они обладают специфическим антагонистическим действием, блокируя активацию рецептора CRTH2 эндогенным PGD₂, и могут использоваться для профилактики и/или лечения хронических и острых аллергических/иммунных нарушений, включающих аллергическую астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких

(COPD), дерматит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, аллергический нефрит, конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системный мастоцитоз, анафилактический шок, уртикарию, экзему, зуд, воспаление, повреждения, вызванные ишемией/реперфузией, цереброваскулярные нарушения, плеврит, язвенный колит, эозинофил-ассоциированные заболевания, такие, как синдром Чарджа-Стросса и синусит, базофил-ассоциированные заболевания, такие, как базофильный лейкоз и базофильный лейкоцитоз у человека и других млекопитающих.

Соединение или фармацевтическую композицию по изобретению можно использовать в качестве лекарственного средства или терапевтического агента для профилактики и/или лечения хронических и острых аллергических/иммунных нарушений, таких, как аллергическая астма, ринит, COPD, дерматит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит.

Другим объектом изобретения является использование соединений формулы I в качестве стандартных или эталонных соединений при испытаниях или анализах, включающих ингибирование рецептора CRTH2. Такие соединения могут выпускаться в виде коммерческих препаратов для применения в качестве эталона, стандарта качества или контроля, например, при фармацевтическом исследовании с целью разработки новых методов анализа или новых методик, связанных с активностью рецептора CRTH2.

Как отмечалось ранее, соединения формулы I или их соли или пролекарства блокируют активацию рецептора CRTH2 простагландином PGD₂. Биологическое действие таких соединений определяют рядом методов *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

Способность соединений формулы I связываться с рецептором CRTH2 оценивают методами, аналогичными описанным в статье Sawyer N. и др., *Br. J. Pharmacol.*, 137, 1163-1172 (2002), и методом, описанным ниже в экспериментальной части.

По данным указанного анализа соединения формулы I характеризуются величинами IC₅₀ (т.е. концентрацией, при которой наблюдается 50% ингибирование связывания с рецептором) от 0,001 до 10 мкМ, предпочтительно менее 1 мкМ, прежде всего менее 0,05 мкМ. Типичные величины IC₅₀, определенные по данным указанного анализа, приводятся ниже в таблице 4.

Для определения изменения уровня внутриклеточной концентрации кальция после обработки соединением по изобретению используют функциональный анализ с использованием клеток, экспрессирующих рецептор CRTN2 человека. После добавления соединения клетки стимулируют PGD₂. Флуоресценцию регистрируют на планшет-ридере для флуориметрической визуализации (FLIPR™, фирма Molecular Devices, Sunnyvale, California) при двух добавлениях, выявляют пики флуоресценции выше базовой линии после добавления PGD₂, нормализованные по низким контрольным значениям (в отсутствии PGD₂) и высоким контрольным значениям (в отсутствии активного соединения). Относительные значения остаточной активности используют для определения значений IC₅₀ с использованием графика, построенного для одного сайта по логистическому уравнению сигмоидной кривой доза/ответ с четырьмя параметрами: $A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

Способность соединений ингибировать изменение внутриклеточного уровня кальция, индуцированное PGD₂ благодаря активации рецептора CRTN2, можно оценивать известными методами или методом, описанным ниже в экспериментальной части.

По результатам указанного анализа значения IC₅₀ (т.е. концентрация соединения, при которой остаточная активность составляет 50%) анализируемых соединений формулы I составляют от 0,001 до 10 мкМ, предпочтительно менее 0,5 мкМ. Типичные величины IC₅₀, определенные по данным указанного анализа, приводятся ниже в таблице 5.

Результаты этих анализов несомненно свидетельствуют о том, в настоящем изобретении предлагаются функциональные антагонисты рецептора простагландина PGD₂.

Из результатов биологических испытаний, указанных выше, следует, что соединения формулы I по изобретению могут обладать лечебным действием в отношении хронических и острых аллергических/иммунных нарушений, таких, как аллергическая астма, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких COPD, дерматит, воспалительное заболевание кишечника и ревматоидный артрит.

Соединение формулы I, их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство можно вводить отдельно в чистой форме или в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, причем возможная сочетанная терапия проводится при введении фиксированных комбинаций или при введении соединения по изобретению и одного или более других терапевтических агентов поочередно или независимо друг от друга, или в режиме комбинированного введения в виде фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических агентов. Соединения формулы I можно вводить также прежде всего для профилактики и/или лечения хронических и острых аллергических нарушений или иммунных нарушений в комбинации с другими воспалительными заболеваниями. При использовании других стратегий лечения, указанных выше, в равной степени возможна продолжительная терапия в виде вспомогательной терапии. Другими возможными вариантами лечения являются профилактическая терапия, например, пациентов группы риска.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединения формулы I, к их применению в терапии, в более широком объекте изобретения также к профилактическому лечению или к способу лечения заболеваний, указанных выше, к соединениям для указанного применения и к получению фармацевтических композиций (препаратов).

Фармацевтически приемлемые соединения по настоящему изобретению можно использовать, например, для получения фармацевтических композиций, которые включают эффективное количество активного ингредиента в смеси со значительным количеством одного или более неорганических, органических, твердых или жидких, фармацевтически приемлемых носителей.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции, которая пригодна для введения теплокровному животному, прежде всего человеку (или в культуру клеток или клеточных линий, полученных из теплокровного животного, прежде всего, человека) для лечения или, в более широком объекте изобретения, профилактики заболевания, которое чувствительно к блокированию взаимодействия рецептора CRTH2 с PGD₂, причем указанная композиция включает количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, которое эффективно для

указанного ингибирования, в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем.

5 Фармацевтические композиции по изобретению представляют собой композиции для энтерального введения, такого, как назальное, трансбуккальное, ректальное, дермальное или прежде всего пероральное введение, и для парентерального введения, такого, как внутримышечное, внутривенное, или 10 подкожное, внутригрудинное, внутрижелудочковое введение, введение инъекцией или вливанием теплокровным животным, прежде всего человеку. Такие композиции включают эффективную дозу фармацевтически активного 15 ингредиента, отдельно или в смеси со значительным количеством фармацевтически приемлемого носителя. Доза активного ингредиента зависит от вида теплокровного животного, массы тела, возраста и индивидуального 20 состояния, индивидуальных фармакокинетических параметров, заболевания, подлежащего лечению, и способа введения.

Изобретение также относится к способу или методу лечения патологического состояния, указанного выше, прежде всего заболевания, 25 которое чувствительно к блокированию взаимодействия рецептора CRTN2 с PGD₂, прежде всего аллергической астмы, ринита, хронического обструктивного заболевания легких COPD, дерматита, воспалительного заболевания кишечника 30 и ревматоидного артрита. Соединения формулы I или их соли или пролекарства можно вводить в отдельности или прежде всего в форме фармацевтической композиции.

35 Доза для введения теплокровным животным, например, человеку с массой тела приблизительно 70 кг, предпочтительно составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 3000 мг, более предпочтительно от приблизительно 10 мг до 40 приблизительно 1000 мг в сут, предпочтительно в виде 1-3 отдельных доз, например, равных доз. Количество соединения, фактически вводимого пациенту, обычно определяется лечащим врачом в соответствии с объективными 45 обстоятельствами, включающими состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, тип соединения, возраст, масса тела и ответная реакция конкретного пациента, тяжесть симптомов заболевания и т.п., например, дети 50 обычно получают половину от дозы, предназначенной для взрослого человека.

Фармацевтические композиции включают от приблизительно 1% до приблизительно 95%, предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 90% активного ингредиента. Фармацевтические композиции по изобретению могут представлять собой, например, стандартные лекарственные формы такие, как таблетки с покрытием или без покрытия, пилюли, ампулы, флаконы, суппозитории, драже или капсулы. Кроме того, лекарственные формы представляют собой, например, мази, кремы, пасты, эмульсии, пены, жевательные резинки, тинктуры, губную помаду, капли, спреи или аэрозоли, сиропы или эликсиры, дисперсии, чрескожные пластыри или повязки или системы для внутрижелудочкового введения, которые обеспечивают замедленное высвобождение соединения и т.п. Примерами являются капсулы, содержащие от приблизительно 0,05 г до приблизительно 1,0 г активного ингредиента.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают известным способом, например, с использованием обычных операций смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения, лиофилизации или расфасовки.

Растворы активного ингредиента, а также суспензии, и прежде всего изотонические водные растворы или суспензии, предпочтительно используются, например, в случае лиофилизированных композиций, которые включают активный ингредиент отдельно или в смеси с носителем, например, маннитом, причем такие растворы или суспензии получают непосредственно перед применением. Фармацевтические композиции получают стерилизованными и/или они включают эксципиенты, например, консерванты, стабилизирующие агенты, смачивающие агенты и/или эмульгаторы, солюбилизующие агенты, соли для регуляции осмотического давления и/или буферные вещества, и их получают известными способами, например, с использованием обычных операций растворения или лиофилизации. Указанные растворы или суспензии могут включать загустители, такие, как натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливинилпирролидон или желатин.

Суспензии в масле включают в качестве масляного компонента растительные, синтетические или полусинтетические масла, обычно

используемые для инъекции. Такие масла прежде всего включают жидкие эфиры жирных кислот, содержащих в цепи от 8 до 22, прежде всего от 12 до 22 атомов углерода, таких, как лауриновая кислота, тридециловая кислота, миристиновая кислота, пентадециловая кислота, пальмитиновая кислота, маргариновая кислота, стеариновая кислота, арахидоновая кислота, бегеновая кислота, или соответствующие ненасыщенные кислоты, такие, как олеиновая кислота, элаидиновая кислота, эруковая кислота, brassидиновая кислота или линолевая кислота, при необходимости с добавлением антиоксидантов, например, витамина E, β -каротина или 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокситолуола. Спиртовый компонент в составе таких эфиров жирных кислот содержит максимум 6 атомов углерода и является моно- или полиатомным спиртом, например, моно-, двух- или трехатомным, например, означает метанол, этанол, пропанол, бутанол, или пентанол или его изомеры, но прежде всего гликоль или глицерин. Таким образом, эфиры жирных кислот включают, например, этилолеат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, "Labrafil M2375" (триолеат полиоксиэтиленглицерина, фирма Gattefossé, Париж), "Miglyol 812" (триглицерид насыщенных жирных кислот, содержащих в цепи от 8 до 12 атомов углерода, фирма Hüls AG, Germany), но прежде всего растительные масла, такие, как хлопковое масло, миндальное масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло, соевое масло и прежде всего арахисовое масло.

Композиции для инъекции или вливания получают известными способами в стерильных условиях; аналогичное относится к расфасовке композиций по ампулам или флаконам и герметизации контейнеров.

Фармацевтические композиции для перорального введения получают смешиванием активного ингредиента с твердыми носителями, при необходимости гранулированием полученной смеси и переработкой смеси, при необходимости после добавления соответствующих эксципиентов, при этом получают таблетки, ядра драже или капсулы. Композиции можно также инкапсулировать в полимерные носители, из которых активные ингредиенты диффундируют или высвобождаются в отмеренных количествах.

Пригодными носителями являются прежде всего наполнители, такие, как сахара, например, лактоза, сахароза, маннит или сорбит, препараты целлюлозы и/или фосфаты кальция, например, трикальцийфосфат или гидрофосфат кальция,

и связующие, такие, как крахмальные пасты с использованием, например, кукурузного, пшеничного, рисового или картофельного крахмала, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон, и/или, при необходимости, дезинтегрирующие агенты, такие, как вышеуказанные крахмалы, и/или карбоксиметилкрахмал, сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соли, такие, как альгинат натрия. Эксципиенты включают жидкие кондиционеры и замасливатели, например, кремневую кислоту, тальк, стеариновую кислоту или ее соли, такие, как стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоль. Ядра драже покрывают пригодными, необязательно энтеросолюбильными покрытиями с использованием концентрированных растворов сахаров, которые могут включать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, или используют растворы для покрытия в пригодных органических растворителях, или при получении энтеросолюбильных покрытий используют растворы пригодных препаратов целлюлозы, таких, как фталат этилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. Капсулы представляют собой капсулы сухого наполнения, полученные из желатина, и мягкие желатиновые капсулы, полученные из желатина или пластификатора, такого, как глицерин или сорбит. Капсулы сухого наполнения могут включать активный ингредиент в форме гранул, например, в смеси с наполнителями, такими, как лактоза, связующие, такие, как крахмалы, и/или глидантами, такими, как тальк или стеарат магния, и необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активный ингредиент предпочтительно растворен или суспендирован в пригодных масляных эксципиентах, таких, как жирные масла, вазелин или жидкие полиэтиленгликоли, и необязательно в присутствии стабилизаторов и/или антибактериальных агентов. В покрытия таблеток или драже или оболочку капсул добавляют красители или пигменты, например, для идентификации назначения или различных доз активного ингредиента.

Для парентерального введения прежде всего пригодны водные растворы активного ингредиента в водорасстворимой форме, например, водорасстворимой соли, или водные инъекционные суспензии, которые содержат загустители и стабилизаторы. Активный ингредиент, необязательно в смеси с эксципиентами,

может представлять собой лиофилизированный препарат, который растворяют перед парентеральным введением при добавлении растворителей.

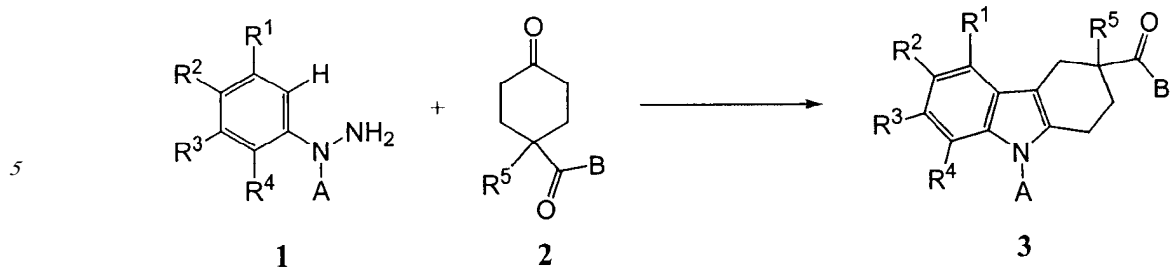
5 Другим объектом изобретения является способ получения производных 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазола формулы I. Соединения формулы I по настоящему изобретению получают по общей последовательности реакций, показанных ниже на схеме 1. Полученные соединения можно также превратить в 10 фармацевтически приемлемую соль известными методами.

Соединения по изобретению получают благодаря применению известных методов или их модификаций, которые представляют собой методы, 15 используемые в заявке или описанные в литературе, например, в монографии Larock R.C., "Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations", VCH publishers (1999).

20 В нижеописанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксигруппы, аминогруппы, имино-, тио- или карбоксигруппы, если они необходимы в конечном продукте, защищают соответствующими группами с целью исключить их участие в указанных реакциях. Соответствующие защитные 25 группы используют в соответствии со стандартной практикой, например, см. Greene T.W. и Wuts P.G.M., "Protective groups in organic synthesis", Wiley-Interscience (1999).

30 Обычно, при получении производных 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазола формулы I ключевая стадия включает известную индольную реакцию Фишера (например, см. M.H. Block и др., J. Med. Chem., 45, 3509-3523 (2002)). В такой 35 реакции фенилгидразин формулы 1, где R¹, R², R³ и R⁴ имеют значения, указанные для формулы I, а А означает водород, СН₂СООН или СН₂СООалкил, конденсируют с производным циклогексанона формулы 2, где В означает 40 гидроксигруппу или алкоксигруппу, а R⁵ имеет значения, указанные для формулы I, в присутствии кислоты, такой, как соляная кислота, в растворителе, таком, как этанол и т.п., как показано на схеме 1.

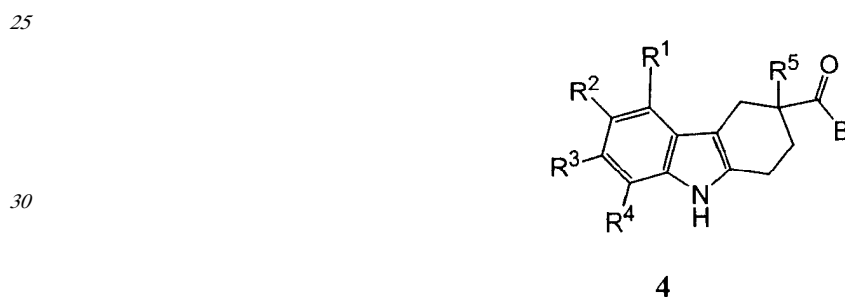
45 Схема 1



10 Соединения формулы 5



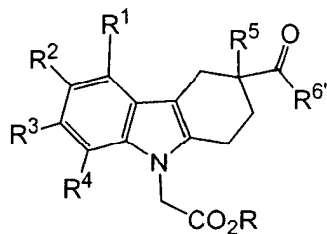
20 получают алкилированием промежуточного соединения формулы 4



35 алкилирующим реагентом формулы $L-CH_2CO_2R$, где R означает алкильную группу, предпочтительно этил или трет-бутил, а L означает уходящую группу, в присутствии основания, такого, как карбонат цезия, гидрид натрия, трет-бутоксид калия или т.п., в пригодном растворителе, таком, как ацетон, тетрагидрофуран, диоксан или N,N-диметилформамид.

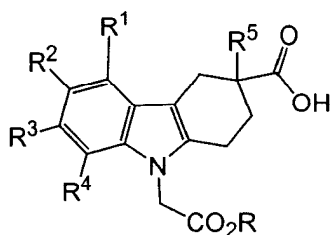
45 Пригодными уходящими группами L являются такие группы, как галоген, прежде всего хлор или бром, мезилокси или тозилокси. Предпочтительно, соединение формулы $L-CH_2CO_2R$ означает этиловый эфир бромуксусной кислоты.

50 Соединение-предшественник формулы 6



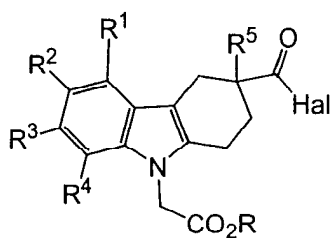
6

10 где R^{6'} означает группу -NR⁷R⁸, указанную выше для формулы I, а R означает алкил, получают конденсацией промежуточного соединения формулы 7



7

25 с первичным или вторичным амином формулы HNR⁷R⁸ с использованием стандартных конденсирующих реагентов, таких, как 1,3-дициклогексилкарбодимид, 1,3-диизопропилкарбодимид, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония и т.п., в присутствии основания, или через образование галоидангидрида соответствующей кислоты формулы 8



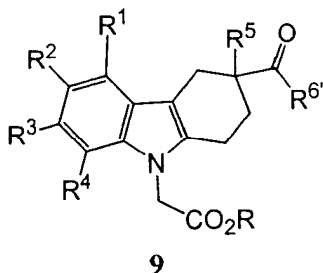
8

45 где Hal означает галоген, предпочтительно хлор или бром, в присутствии основания. Галоидангидрид получают по реакции соответствующей кислоты с галогенирующим реагентом в известных условиях, предпочтительно с

50

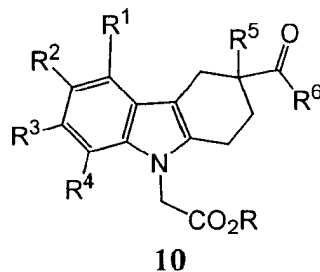
использованием оксалилхлорида в присутствии каталитического количества N,N-диметилформаида, оксихлорида фосфора или бис(трихлорметил)карбоната.

Соединение-предшественник формулы 9



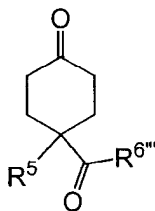
где R^{6''} означает алкокси или арилалкокси, а R означает алкил, получают конденсацией соответствующей карбоновой кислоты с реагентом формулы X-R^{6''}, где X означает уходящую группу, такую, как галоген, прежде всего хлор или бром; или алкил- или арилсульфонат, такой, как мезилат или тозилат, в присутствии основания.

Гидролиз группы CO₂R в соединении формулы 10



проводят по стандартным методикам, например, при обработке раствором гидроксида натрия или гидроксида лития, или трифторуксусной кислотой или соляной кислотой, с образованием соединения формулы I.

Соединение-предшественник формулы 11

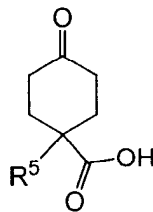


11

5
10 где $R^{6'''}$ означает группу $-NR^7R^8$, а R^7 и R^8 имеют значения, указанные выше для формулы I, получают конденсацией соответствующей 4-
15 оксоциклогексанкарбоновой кислоты с первичным или вторичным амином формулы HNR^7R^8 в присутствии стандартного конденсирующего реагента, такого, как 1,3-дициклогексилкарбодиимид, 1,3-диизопропилкарбодиимид, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония и
20 т.п., в присутствии основания, или через образование галоидангидрида 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты, предпочтительно хлорангидрида или бромангидрида, в присутствии основания. Галоидангидрид получают по реакции
25 соответствующей кислоты с галогенирующим реагентом в известных условиях, предпочтительно с использованием оксалилхлорида или оксихлорида фосфора или бис(трихлорметил)карбоната.

30 Соединение-предшественник формулы 11, где $R^{6'''}$ означает алкокси или арилалкокси, а R означает алкил, получают конденсацией соответствующей карбоновой кислоты с реагентом формулы $X-R^{6'''}$, где X означает уходящую
35 группу, такую, как галоген, прежде всего хлор или бром, или X означает алкил- или арилсульфонат, такой, как мезилат или тозилат, соответственно, в присутствии основания.

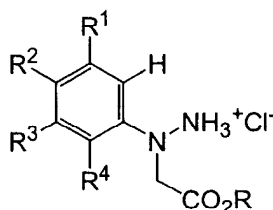
40 4-Оксоциклогексанкарбоновую кислоту формулы 12



12

где R^5 означает алкил (не водород), получают известными методами (см., например, J. Am. Chem. Soc., 68, 338-340 (1946)).

Фенилгидразин формулы 13



13

получают известными методами, например, трехстадийным синтезом из соответствующего анилина, заключающимся в том, что

(1) исходное соединение алкилируют при взаимодействии с алкилирующим реагентом формулы $L-CH_2CO_2R$, где R означает алкильную группу,

предпочтительно этил или трет-бутил, а L означает уходящую группу,

указанную выше, например, по реакции с соединением формулы 4 в присутствии основания, такого, как этилдиизопропиламин, карбонат цезия, гидрид натрия, трет-бутоксид калия или т.п., в пригодном растворителе, таком, как ацетон,

ацетонитрил, тетрагидрофуран, диоксан или N,N-диметилформаид. Пригодная группа L означает уходящую группу, такую, как галоген, прежде всего хлор или бром; или мезилокси или тозилокси (предпочтительно, соединение формулы $L-CH_2CO_2R$ означает этиловый эфир бромуксусной кислоты),

(2) продукт нитрозируют с использованием нитрита натрия или амилнитрита в соляной кислоте, (3) а затем восстанавливают в присутствии цинка в уксусной кислоте.

Пригодным являются органические растворители, которые инертны в условиях данной реакции. Предпочтительными растворителями являются простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 2-метокси-2-метилпропан, [1,4]диоксан, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, или спирты, такие, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол или трет-бутанол, или углеводороды, такие, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или углеводороды нефти, или галогенированные углеводороды, такие, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлорэтан, трихлорэтан или хлорбензол, или сложные эфиры, такие, как этилацетат, или амины, такие, как триэтиламин, 4-метилморфолин, пиридин и т.п., а также диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, N,N-диметилацетамид, триамид гексаметилфосфорной кислоты, ацетонитрил, ацетон или нитрометан. Кроме того, можно использовать смеси вышеуказанных растворителей.

Пригодными основаниями, которые используются в описанных способах, являются неорганические или органические основания. Предпочтительным основанием является гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития, натрия или калия, гидроксид щелочно-земельного металла, например, гидроксид бария, карбонат щелочного металла, такой, как карбонат натрия или калия, карбонат щелочно-земельного металла, такой, как карбонат кальция, или алкоксид щелочного или щелочно-земельного металла, такой, как метоксид, этоксид или трет-бутоксид натрия или калия, или органические амины, например, триалкил(C₁-C₆)амин, такой, как триэтиламин, этилдиизопропиламин, или гетероциклические амины, такие, как 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, 2,6-лутидин, 4-диметиламинопиридин, 1-метилпиперидин или 4-метилморфолин. Кроме того, можно использовать щелочные металлы, такие, как натрий, или их гидриды, такие, как гидрид натрия. Вышеуказанные основания можно использовать в качестве нейтрализующих агентов.

Пригодные конденсирующие агенты действуют в качестве дегидратирующих реагентов, например, карбодиимиды, такие, как диизопропилкарбодиимид, дициклогексилкарбодиимид или гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, или карбонилсодержащие

соединения, такие, как карбонилдиимидазол, или соединения 1,2-оксазолия, такие, как 2-этил-5-фенил-изоксазолий-3-сульфонат, а также 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (PPACA, циклический ангидрид пропанфосфоновой кислоты), или алкилхлорформиаты, такие, как изобутилхлорформиат, или гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (BOP), тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU), гексафторфосфат N',N',N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (HATU) и т.п., или бис(трихлорметил)карбонат или дифенилфосфорамидат, или метансульфонилхлорид, при необходимости в присутствии основания такого, как триэтиламин или 4-этилморфолин или 4-метилпиперидин или этилдиизопропиламин.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения иллюстрируются следующими примерами, не ограничивающими его объем.

Экспериментальная часть

В примерах используются следующие сокращения

AcOH	уксусная кислота
BSA	бычий сывороточный альбумин
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CDCl ₃	дейтерохлороформ
DIEA	этилдиизопропиламин
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
DMFA	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
ESI-MS	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FLIPR	планшет-ридер с флуоресцентной визуализацией
HBSS	сбалансированный солевой раствор Хенка
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
HCl	соляная кислота

	ЖХВР	высокоэффективная жидкостная хроматография
	H ₂ SO ₄	серная кислота
5	K ₂ CO ₃	карбонат калия
	КН ₂ РO ₄	дигидрофосфат калия
	КОtBu	трет-бутоксид калия
10	ЖХ	жидкостная хроматография
	MeOH	метанол
	МС	масс-спектрометрия
	ММ	молекулярная масса
15	NaH	гидрид натрия
	NaCl	хлорид натрия
	NaHCO ₃	гидрокарбонат натрия
20	Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
	NaNO ₂	нитрит натрия
	NaOAc	ацетат натрия
25	NaOH	гидроксид натрия
	Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
	t _R	время удерживания
30	КТ	комнатная температура
	ТГФ	тетрагидрофуран
	ТВМЕ	трет-бутилметилловый эфир
35	ТФУ	трифторуксусная кислота

Примечания

Если не указано иное, все растворители и реагенты являются
40 коммерческими препаратами. Исходные материалы являются коммерческими
препаратами или их синтезируют по стандартным описанным в литературе
методикам. Температура приводится в градусах Цельсия (°C). Если не указано
45 иное, реакции проводят при комнатной температуре (КТ). Если не указано иное,
соотношение компонентов в смесях растворителей, элюентов и реагентов
приводятся в объемных отношениях (об./об.).

50 Препаративную хиральную хроматографию проводят на хроматографе для
ЖХВР, снабженным сдвоенным микронасосом Dinox P580 и фотодиодным

детектором Dionex PDA-100, с использованием колонки Daicel Chiralcel OD (фирма Diacel, 20×250 мм, 10 мкм) при элюировании в изократическом режиме (элюент: EtOH/гексан, А/Б, %), время элюирования 30 мин, скорость элюирования 10 мл/мин, детектирования при 220 нм. Перед нанесением на колонку соединения растворяют в EtOH.

Анализы методом ЖХВР/МС (ЖХ-1 - ЖХ-4) проводят на приборе Waters 2795, тандем ЖХВР хроматографа с фотодиодным детектором Waters 996 и масс-спектрометром Micromass ZQ™ Waters (с ионизацией электрораспылением), детектирование при 200-400 нм, или с использованием системы Agilent 1100, снабженной сдвоенным микронасосом Dinox P580, фотодиодным детектором Dionex PDA-100 и масс-спектрометром Finnigan AQA (ЖХ-5).

Условия ЖХВР

ЖХ-1: аналитическая ЖХВР на колонке Xterra™ МС, C₁₈ (2,1×50 мм, 5 мкм, фирма Waters), элюент: линейный градиент А/Б (А: вода+0,06% муравьиная кислота, Б: ацетонитрил+0,06% муравьиная кислота), от 5% до 95%Б, в течение 2 мин, скорость элюирования 0,75 мл/мин.

ЖХ-2: аналитическая ЖХВР на колонке Xterra™ МС, C₁₈ (4,6×50 мм, 5 мкм, фирма Waters), элюент: линейный градиент А/Б (А: вода+0,06% муравьиная кислота, Б: ацетонитрил+0,06% муравьиная кислота), от 5% до 95%Б, в течение 1 мин, скорость элюирования 3 мл/мин.

ЖХ-3: аналитическая ЖХВР на колонке ChromSil МС, C₁₈ (2,1×50 мм, 5 мкм, фирма Waters), элюент: линейный градиент А/Б (А: вода+0,06% муравьиная кислота, Б: ацетонитрил+0,06% муравьиная кислота), от 5% до 95%Б, в течение 6 мин, скорость элюирования 0,25 мл/мин.

ЖХ-4: аналитическая ЖХВР на колонке Zorbax SB-AQ (4,6×50 мм, 5 мкм, элюент: линейный градиент А/Б (А: вода+0,06% муравьиная кислота, Б: ацетонитрил+0,06% муравьиная кислота), от 5% до 95%Б, в течение 1 мин, скорость элюирования 3 мл/мин.

ЖХ-5: аналитическая ЖХВР на колонке Zorbax SB-AQ (4,6×50 мм, 5 мкм, элюент: линейный градиент А/Б (А: вода+0,04% трифторуксусная кислота, Б: ацетонитрил), от 5% до 95%Б, в течение 1 мин, скорость элюирования 4,5 мл/мин, детектирование при 210, 220, 230, 254 и 280 нм..

ЖХ-6: аналитическая хиральная ЖХВР на хроматографе для ЖХВР, снабженным сдвоенным микронасосом Dinox P580, фотодиодным детектором Dionex PDA-100 и хиральным детектором Jasco OR-1590, с использованием колонки Chiralcel OD (фирма Diacel, 4,6×250 мм, 10 мкм) при элюировании в изократическом режиме (элюент: А/Б, 25:75, А: EtOH/0,1% ТФУ, Б: гексан), время элюирования: 30 мин, скорость элюирования 0,8 мл/мин, детектирование при 210 нм.

ЖХ-7: аналитическая хиральная ЖХВР на хроматографе для ЖХВР, снабженным сдвоенным микронасосом Dinox P580, фотодиодным детектором Dionex PDA-100 и хиральным детектором Jasco OR-1590, с использованием колонки ChiralPak IA (фирма Diacel, 4,6×250 мм, 5 мкм) при элюировании в изократическом режиме (элюент: А/Б, 5:95, А: EtOH/0,1% ТФУ, Б: гексан), время элюирования: 40 мин, скорость элюирования: 1,0 мл/мин, детектирование при 220 нм.

ЖХ-8: аналитическая хиральная ЖХВР на хроматографе для ЖХВР, снабженным сдвоенным микронасосом Dinox P580, фотодиодным детектором Dionex PDA-100, хиральным детектором Jasco OR-1590 и поляриметром, с использованием колонки ChiralPak IA (фирма Diacel, 4,6×250 мм, 5 мкм) при элюировании в изократическом режиме (элюент: А/Б, 30:70, А: EtOH/1% ТФУ, Б: гексан), время элюирования: 20 мин, скорость элюирования 0,8 мл/мин, детектирование при 210 нм.

ЖХ-9: аналитическая хиральная ЖХВР на хроматографе для ЖХВР, снабженным сдвоенным микронасосом Dinox P580, фотодиодным детектором Dionex PDA-100, хиральным детектором Jasco OR-1590 и поляриметром, с использованием колонки ChiralPak IA (фирма Diacel, 4,6×250 мм, 5 мкм) при элюировании в изократическом режиме (элюент: А/Б, 20:80, А: EtOH/1% ТФУ, Б: гексан), время элюирования: 20 мин, скорость элюирования 0,8 мл/мин, детектирование при 210 нм.

Угол вращения хиральных соединений измеряли на поляриметре Jasco P-1030 в этаноле при 20°C.

Спектры ¹H-ЯМР снимали на спектрометре Varian Mercury 300VX FT-NMR. Химические сдвиги (δ) приводятся в част./млн с разверткой по полю относительно протонного резонанса частично дейтерированного растворителя,

например, диметилсульфоксида $\delta(\text{H})$ 2,49 част./млн и хлороформа $\delta(\text{H})$ 7,24 част./млн.

Промежуточное соединение 1.1

9-Этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

Метод А

а) 2,3,4,9-Тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

Смесь 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (4,05 г, 28,5 ммоль) и гидрохлорида фенилгидразина (4,12 г, 28,5 ммоль) в этиловом спирте (200 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем растворитель упаривали и остаток растворяли в кипящем толуоле. Осадок хлорида аммония отделяли фильтрованием и прозрачный фильтрат охлаждали до КТ. Полученный осадок отделяли фильтрованием и высушивали в высоком вакууме, при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде твердого вещества белого цвета (5,16 г, выход 84%). t_R (ЖХ-3): 2,21 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 216,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (расч. 215,09 для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$). ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,01 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,83 (m, 4H), 3,04 (dd, J 14,8 Гц, 4,7 Гц, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,19 (d, J 7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J 7,0 Гц, 1H), 7,63 (ушир. s, 1H).

4-Оксоциклогексанкарбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали из этилового эфира 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (выход 74%) аналогично тому, как описано в статье D. Wustrow и др. (J. Med. Chem., 41, 760-771 (1998)).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,72 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 12,2 (s, 1H).

б) 9-Этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

В раствор 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновой кислоты (0,40 г, 1,86 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл) при перемешивании добавляли одной порцией NaH (0,16 г, 4,1 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле). После прекращения выделения газа реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем в реакцию смесь добавляли этиловый эфир бромуксусной

кислоты (0,21 мл, 1,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Затем в смесь добавляли насыщенный раствор KH_2PO_4 и экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/ EtOAc , 3:1), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,34 мг, выход 61%). t_R (ЖХ-3): 2,05 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 324,15 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (рассч. 301,13 для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,13 (t, J 7,0 Гц, 3H), 1,79 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 2,86 (dd, J 14,3 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,05 (q, J 7,0 Гц, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,90 (dd, J 7,6 Гц, 7,0 Гц, 1H), 6,97 (dd, J 7,6 Гц, 7,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,3 (d, J 6,8 Гц, 1H), 12,08 (ушир. s, 1H).

Метод В

Смесь гидрохлорида этилового эфира (N-фенилгидразин)уксусной кислоты (2,3 г, 10 ммоль) и 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (1,42 г, 10 ммоль) в ледяной AcOH (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Суспензию охлаждали до КТ, выливали в воду и перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали в высоком вакууме, при этом получали очищенную 9-этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (2,85 г, выход 93%).

Промежуточное соединение 1.2

9-Этоксикарбонилметил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 1.2 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.1, при замене фенилгидразина (метод А) на (4-фторфенил)гидразин, или при замене гидрохлорида этилового эфира (N-фенилгидразин)уксусной кислоты (метод В) на гидрохлорид этилового эфира [N-(4-фторфенил)гидразин]уксусной кислоты.

Рацемическую 9-этоксикарбонилметил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновую кислоту разделяли на энантиомерно чистые промежуточные соединения 1.2.1 и 1.2.2, соответственно, при использовании

метода хиральной кристаллизации соответствующих диастеомерных солей хирального основания.

Промежуточное соединение 1.2.1

5 (+)-9-Этоксикарбонилметил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

10 Рацемическую 9-этоксикарбонилметил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновую кислоту (15,0 г, 47,0 ммоль) в EtOAc (250 мл) кипятили с обратным холодильником и добавляли S-(-)- α -метилбензиламин (2,99 мл, 23,5 ммоль). Прозрачный раствор охлаждали до КТ и полученные кристаллы
15 отделяли фильтрованием. Перекристаллизацию повторяли четырехкратно (EtOAc, 2×250 мл, 200 мл и 175 мл). Полученную кристаллическую фракцию растворяли в EtOAc, экстрагировали 1н. HCl и промывали водой. Органический
20 слой сушили над Na₂SO₄ и растворитель упаривали, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде кристаллов бежевого цвета, энантиомерная чистота (ee) >96%. t_R (ЖХ-7) 23,65 мин, [α]_D +33,5232° +/-
25 0,0215° (20°C в этаноле).

Промежуточное соединение 1.2.2

30 (-)-9-Этоксикарбонилметил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали при использовании R-(+)- α -метилбензиламина аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.2.1. ee >96%. t_R (ЖХ-7) 21,33 мин.

35 Промежуточное соединение 1.3

9-Этоксикарбонилметил-8-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

40 Промежуточное соединение 1.3 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.1, при замене фенилгидразина (метод А) на (2-хлорфенил)гидразин, или при замене гидрохлорида этилового
45 эфира (N-фенилгидразино)уксусной кислоты (метод В) на гидрохлорид этилового эфира [N-(2-хлорфенил)гидразино]уксусной кислоты, или по методу С (описанному ниже).

50 Метод С

а) 8-Хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

Смесь 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (3,1 г, 21,7 ммоль) и гидрохлорида 2-хлорфенилгидразина (4,0 г, 21,7 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (740 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель упаривали и к остатку добавляли воду. Полученный осадок отделяли фильтрованием и высушивали в высоком вакууме, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества коричневатого цвета (4,5 г, выход 83%). t_R (ЖХ-5): 0,88 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 250,14 $[M+H]^+$ (рассч. 249,70 для $C_{13}H_{12}NO_2Cl$). 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,75 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,62 (m, 5H), 6,90 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,02 (d, J 7,3 Гц, 1H), 7,30 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,92 (ушир. s, 1H), 10,9 (ушир. s, 1H).

б) Бензиловый эфир 8-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

Смесь неочищенной 8-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты (4,45 г, 17,8 ммоль) и карбоната цезия (2,90 г, 8,92 ммоль) в этаноле (150 мл) и воде (25 мл) кипятили с обратным холодильником при перемешивании до образования прозрачного раствора (15 мин). Затем растворитель упаривали и остаток растворяли в сухом ДМФА. В полученный раствор добавляли бензилбромид (2,27 мл, 18,7 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение 15 мин. Полученный осадок отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гептан/ EtOAc, 3:1), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде твердого вещества желтоватого цвета (4,2 г, выход 69%). t_R (ЖХ-5): 1,09 мин. МС (ESI): (положительный ион): m/z 340,19 $[M+H]^+$ (рассч. 339,82 для $C_{20}H_{18}NO_2Cl$). 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,90 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,86 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 6,91 (t, J 7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,32 (m, 6H), 11,0 (ушир. s, 1H).

в) Бензиловый эфир 8-хлор-9-этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

В раствор бензинового эфира 8-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты (2,17 г, 6,4 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) при перемешивании добавляли карбонат цезия (6,32 г, 19,2 ммоль) и этиловый эфир

бромуксусной кислоты (1,16 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Остаток отделяли фильтрованием и тщательно промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали и остаток очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гептан/ EtOAc, 4:1), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде твердого вещества желтого цвета (выход 2,54 мг, 93%). t_R (ЖХ-5): 1,14 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 426,16 $[M+H]^+$ (рассч. 425,91 для $C_{24}H_{24}NO_4Cl$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,25 (t, J 7,0 Гц, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,07 (dd, J 14,4, 4,4 Гц, 1H), 4,22 (q, J 7,3 Гц, 2H), 5,07 (d, J 18,2 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,19 (d, J 18,5 Гц, 1H), 6,97 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J 7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,34 (m, 6H).

d) 9-Этоксикарбонилметил-8-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновая кислота

Смесь бензилового эфира 8-хлор-9-этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты (2,5 г, 5,9 ммоль) и 10% палладия на активированном угле (480 мг) в этаноле (200 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Катализатор отделяли фильтрованием и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали досуха, при этом получали промежуточное соединение 1.3. t_R (ЖХ-5): 0,96 мин; МС (ESI): (положительный ион): m/z 336,23 $[M+H]^+$ (рассч. 335,79 для $C_{17}H_{18}NO_4Cl$).

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 1,18 (t, J 7,0 Гц, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 4,14 (q, J 7,0 Гц, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,96 (t, J 7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J 7,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J 7,6 Гц, 1H), 12,3 (ушир. s, 1H).

Промежуточное соединение 2.1

9-Этоксикарбонилметил-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 2.1 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.1, при замене 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты на 1-метил-4-оксоциклогексанкарбоновую кислоту.

1-Метил-4-оксоциклогексанкарбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в виде воскообразного вещества бежевого цвета по описанным методикам (например, M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc., 68, 338-340 (1946), N.B. Chapman, S. Sotheeswaran, K.J. Toyne, J. Org. Chem. 35, 917-923 (1970), H.A. Bruson, T.W. Riener, J. Amer. Chem. Soc., 64, 2850-2858, (1942)).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,38 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 2,43 (m, 6H).

Промежуточное соединение 2.2

9-Этоксикарбонилметил-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 2.2 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.2, при замене 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты на 1-метил-4-оксоциклогексанкарбоновую кислоту.

Промежуточное соединение 3.1

9-Этоксикарбонилметил-3-этил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 3.1 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.1, при замене 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты на 1-этил-4-оксоциклогексанкарбоновую кислоту.

1-Этил-4-оксоциклогексанкарбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в виде вязкого масла по описанным методикам (например, M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc., 68, 338-340 (1946), N.B. Chapman, S. Sotheeswaran, K.J. Toyne, J. Org. Chem., 35, 917-923 (1970), H.A. Bruson, T.W. Riener, J. Amer. Chem. Soc., 64, 2850-2858, (1942)).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 0,95 (t, J 7,2 Гц, 3H), 1,70 (m, 4H), 2,43 (m, 6H).

Промежуточное соединение 3.2

9-Этоксикарбонилметил-3-этил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 3.2 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.2, при замене 4-

оксоциклогексанкарбоновой кислоты на 1-этил-4-оксоциклогексанкарбоновую кислоту.

Промежуточное соединение 4.1

9-Этоксикарбонилметил-3-пропил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 4.1 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.1, при замене 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты на 4-оксо-1-пропилциклогексанкарбоновую кислоту.

4-Оксо-1-пропилциклогексанкарбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в виде вязкого масла по описанным методикам (например, M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc., 68, 338-340 (1946), N.B. Chapman, S. Sotheeswaran, K.J. Toyne, J. Org. Chem., 35, 917-923 (1970), H.A. Bruson, T.W. Riener, J. Amer. Chem. Soc., 64, 2850-2858 (1942)).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 0,93 (t, J 7,0 Гц, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 2,43 (m, 6H).

Промежуточное соединение 4.2

9-Этоксикарбонилметил-6-фтор-3-пропил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 4.2 получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения 1.2, при замене 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты на 4-оксо-1-пропилциклогексанкарбоновую кислоту.

Промежуточное соединение 5.1

3-Циано-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол

Смесь 4-цианоциклогексанона (0,48 г, 3,9 ммоль) и гидрохлорида фенилгидразина (0,42 г, 3,9 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гептан/ EtOAc , 2:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества коричневатого цвета (158 мг, выход 50%). t_R (ЖХ-5): 0,91 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 197,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (рассч. 196,25 для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,25 (m, 2H), 2,96 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 7,30 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J 7,1 Гц, 1H), 7,79 (ушир. s, 1H).

5 4-Цианоциклогексанон

Указанное в заголовке соединение получали в виде масла светло-желтого цвета по описанным методикам (например, M. Rubin, H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc., 68, 338-340 (1946), N.B. Chapman, S. Sotheeswaran, K.J. Toyne, J. Org. Chem. 35, 917-923 (1970), H.A. Bruson, T.W. Riener, J. Amer. Chem. Soc., 64, 2850-2858, (1942)).

15 Гидрохлорид этилового эфира (N-фенилгидразино)уксусной кислоты

а) Этиловый эфир фениламиноуксусной кислоты

Синтез проводили по методике, описанной в статье Kotake и др., Chem. Pharm. Bull., 43, 829-841, (1995). Раствор анилина (15,3 г, 0,16 моля) и DIEA (56 мл, 0,33 моля) в ацетонитриле (120 мл) при перемешивании нагревали до 60°C и в течение 2 ч добавляли по каплям этиловый эфир бромуксусной кислоты (18,2 мл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение еще 3 ч, а затем упаривали досуха. В остаток добавляли воду, твердое вещество отделяли фильтрованием, тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из толуола, при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде кристаллов бежевого цвета (25,5 г, выход 87%). t_R (ЖХ-3): 2,33 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 180,27 [M+H]⁺ (рассч. 179,22 для C₁₀H₁₃NO₂).

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,29 (t, J 7,0 Гц, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,25 (m, 3H), 6,61 (d, J 8,2 Гц, 2H), 6,75 (t, J 7,1 Гц, 1H), 7,21 (m, 2H).

б) Этиловый эфир N-нитрозофениламиноуксусной кислоты

40 Раствор этилового эфира фениламиноуксусной кислоты (25 г, 0,14 моль) в конц. HCl (20 мл) и H₂O (27 мл) охлаждали на ледяной бане, в течение 2 ч при перемешивании добавляли раствор NaNO₂ (9,5 г, 0,14 моля) в H₂O (27 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем дважды экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали H₂O и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель упаривали, при этом получали указанное в заголовке неочищенное соединение в виде масла оранжевого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. t_R (ЖХ-4): 1,02 мин.

50 с) Гидрохлорид этилового эфира (N-фенилгидразин)уксусной кислоты

Синтез проводили по методике, описанной в статье Argari и др., Farmaco, 47, 405-425 (1992). Этиловый эфир N-нитрозофениламиноуксусной кислоты (0,14 моля) растворяли в ледяной уксусной кислоте (50 мл) и в течение 1 ч добавляли при перемешивании в суспензию цинка (32 г, 0,49 моля) в H₂O (50 мл), охлажденную на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, полученный осадок отделяли фильтрованием и тщательно промывали MeOH. В фильтрат добавляли конц. HCl до pH 1, промывали TBME, добавляли водный раствор NH₄OH до pH 10 и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали, при этом получали требуемый гидразин в виде масла. Для получения гидрохлорида свободный гидразин обрабатывали 2н. раствором HCl в Et₂O, при этом получали указанное в заголовке соединение (20 г, выход 63%). t_R (ЖХ-3): 2,33 мин. MS (ESI) (положительный ион): m/z 180,27 [M+H]⁺ (рассч. 179,22 для C₁₀H₁₃NO₂). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,15 (t, J 7,0 Гц, 3H), 3,59 (ушир. s, 1H), 4,11 (q, J 7,0 Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 10,6 (ушир. s, 1H).

Получение аминов формулы HNR₇R₈

Следующие амины получали по методикам, описанным в указанных статьях.

N-Фенилфенетиламин

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

5,6,11,12-Тетрагидродибензо[b,f]азоцин

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

6,11-Дигидро-5H-дибензо[b,e]азепин

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

5,11-Дигидродибензо[b,e] [1,4]оксазепин

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

Дифенетиламин

W.S. Bryant, I.A. Guzei, A.L. Rheingold, J.S. Merola, H.W. Gibson, J. Org. Chem., 63, 7634-7639 (1998).

2-(4-Фторфенил)этил]фениламин

J.D. Albright, V.G. DeVries, E.E. Largis, T.G. Минер, M.F. Reich, S.A. Schaffer, R. G. Shepherd, J. Upešlaciš, J. Med. Chem., 26, 1378-1393 (1983).

По аналогичной методике получали [2-(4-хлорфенил)этил]фениламин, фенил(3-фенилпропил)амин, фенил(2-тиофен-3-илэтил)амин и (2,2-дифенилэтил)фениламин.

Пример А-01

(±)-(3-Дибензилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота

а) Этиловый эфир (±)-(3-дибензилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусной кислоты

Раствор промежуточного соединения 1.1 (30 мг, 0,1 ммоль), гексафторфосфата N',N',N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (38 мг, 0,1 ммоль) и DIEA (51 мкл, 0,3 ммоль) в ТГФ/ДМФА (1 мл, 4:1) перемешивали при КТ в течение 10 мин, а затем добавляли дибензиламин (20 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли водой (3 мл) и трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты упаривали, при этом получали указанное в заголовке неочищенное соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. t_R (ЖХ-3): 3,03 мин. МС (положительный ион): m/z 481,29 $[M+H]^+$ (рассч. 480,62 для $C_{31}H_{32}N_2O_3$).

б) (±)-(3-Дибензилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота

В раствор неочищенного этилового эфира (±)-(3-дибензилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусной кислоты (0,1 ммоль) в ТГФ (1 мл) при перемешивании при КТ в течение 15 мин добавляли 0,2н. раствор NaOH (0,5 мл, 0,1 ммоль). Затем реакционную смесь дважды экстрагировали диэтиловым эфиром (2 мл), подкисляли при добавлении 1 М соляной кислоты до pH 1 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из диэтилового эфира, при этом получали указанное в

заголовке соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета. t_R (ЖХ-2): 2,74 мин. МС (положительный ион): m/z 453,26 $[M+H]^+$ (рассч. 452,55 для $C_{29}H_{28}N_2O_3$).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,96 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,95 (m, 1H) 4,05 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,26 (m, 12H), 12,8 (s, 1H).

Пример А-02

{3-[(4-Хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота

а) Этиловый эфир (\pm)-{3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусной кислоты и его энантиомеры

В раствор промежуточного соединения 1.1 (0,20 г, 0,66 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) при $-10^\circ C$ и при перемешивании добавляли бис(трихлорметил)карбонат (66 мг, 0,22 ммоль) и коллидин (0,29 мл, 2,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при указанной температуре в течение 1 мин, а затем добавляли 4-хлор-N-метиланилин (94 мг, 0,66 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин до завершения реакции, выливали в 1 М соляную кислоту (50 мл) и трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха, при этом получали указанное в заголовке неочищенное соединение в виде стекловидного вещества светло-желтого цвета (0,20 г, выход 71%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. t_R (ЖХ-1): 1,24 мин. МС (положительный ион): m/z 446,96 $[M+Na]^+$ (рассч. 424,92 для $C_{24}H_{25}N_2O_3Cl$). Время удерживания двух энантиомеров составляет 10,1 мин и 13,1 мин (ЖХ-6, 55% В) соответственно, более полярный энантиомер вращает плоскость поляризованного света по часовой стрелке, менее полярный энантиомер вращает плоскость поляризации света против часовой стрелки, соответственно, т.е. при регистрации на поляриметре наблюдается положительный (+) и отрицательный (-) сигнал, соответственно.

Энантиомеры разделяли хроматографией на колонке для препаративной хиральной ЖХВР (Chiracel OD, 20×250 мм, 10 мкм) в изократическом режиме (элюент: EtOH/гексан, 45:55), время элюирования 30 мин, скорость элюирования 10 мл/мин, детектирование при 220 нм. (+)-Энантиомер этилового эфира {3-[(4-

хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусной кислоты элюируется через 15,0 мин, а (-)-энантиомер через 18,5 мин. Оба энантиомера получали с энантиомерной чистотой (ee) >99% (по результатам ЖХ-6, 55% В).

5 b) (±)-{3-[(4-Хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота

10 Указанное в заголовке соединение получали гидролизом неочищенного этилового эфира (±)-{3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусной кислоты аналогично тому, как описано в примере 1. t_R (ЖХ-1): 1,09 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 396,92 $[M]^+$ (рассч. 396,12 для $C_{22}H_{21}N_2O_3Cl$).

15 1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,05 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,70 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,11 (m, 5H), 7,37 (m, 3H).

20 Время удерживания двух энантиомеров составляет 12,4 мин и 15,5 мин (ЖХ-6, 75 % В), соответственно, более полярный энантиомер вращает плоскость поляризованного света по часовой стрелке, менее полярный энантиомер вращает плоскость поляризации света против часовой стрелки, соответственно, т.е. при регистрации на поляриметре наблюдается положительный (+) и отрицательный (-) сигнал, соответственно.

25 b1) (+)-{3-[(4-Хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота

30 Указанное в заголовке соединение получали гидролизом этилового эфира (+)-{3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусной кислоты аналогично тому, как описано в примере 1. t_R (ЖХ-1): 1,09 мин, МС (ESI) (положительный ион): m/z 396,92 $[M]^+$, t_R (ЖХ-6, 75% В): 12,4 мин, положительный сигнал при регистрации на поляриметре, энантиомерная частота (ee) >99%.

35 b2) (-)-{3-[(4-Хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота

40 Указанное в заголовке соединение получали гидролизом этилового эфира (-)-{3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусной кислоты аналогично тому, как описано в примере 1. t_R (ЖХ-1): 1,09 мин, МС (ESI) (положительный ион): m/z 396,92 $[M]^+$, t_R (ЖХ-6, 75% В): 15,5

мин, отрицательный сигнал при регистрации на поляриметре, энантиомерная частота (ee) >99%.

Таблица 1

Соединения А-03 - А-61 получали аналогично тому, как описано в примере А-01 или А-02.

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t _R ESI (метод) m/z	
А-03	(±)-[3-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ 388,46	2,28 (ЖХ-3)	389,18
А-04	(±)-(3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ 348,401	2,08 (ЖХ-3)	371,15 [M+Na] ⁺
А-05	(±)-{3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	2,55 (ЖХ-3)	467,21
А-06	(±)-{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	2,53 (ЖХ-3)	467,21
А-07	(±)-[3-(метилфенетилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ 390,481	2,22 (ЖХ-3)	391,21
А-08	(±)-[3-(бензилфенетилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	2,48 (ЖХ-3)	467,28

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t _R ESI (метод) m/z	
5 A-09	(±)-(3-дифенетилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C31H32N2O3 480,606	2,56 (ЖХ-3)	481,23
10 A-10	(±)-[3-(6,11-дигидро-добензо[b,e]азепин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C29H26N2O3 450,536	1,14 (ЖХ-4)	450,98
15 A-11	(±)-{3-[фенил(3-фенилпропил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C30H30N2O3 466,579	1,19 (ЖХ-4)	467,04
20 A-12	(±)-[3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C26H24N2O3S 444,554	1,13 (ЖХ-4)	444,96
25 A-13	(±)-[3-(изопропилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C24H26N2O3 390,481	1,11 (ЖХ-4)	391,04
30 A-14	(±)-[3-(11,12-дигидро-6H-добензо[b,f]азоцин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C30H28N2O3 464,563	2,46 (ЖХ-3)	465,17
35 A-15	(±)-[3-(бутилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C25H28N2O3 404,508	2,47 (ЖХ-3)	405,23

50

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t _R ESI (метод) m/z	
5 A-16	(±)-[3-(3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ 388,466	2,22 (ЖХ-0)	389,31
10 A-17	(±)-[3-(бензилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ 438,525	2,32 (ЖХ-3)	439,26
15 A-18	(±)-[3-(2-метоксифенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ 378,427	2,12 (ЖХ-3)	379,05
20 A-19	(±)-[3-(4-метоксибифенил-3-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₄ 454,524	2,41 (ЖХ-3)	455,37
25 A-20	(±)-[3-(этилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	2,13 (ЖХ-3)	377,23
30 A-21	(±)-[3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ 362,428	2,03 (ЖХ-3)	363,26
35 A-22	(±)-[3-(3-бензоилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ 452,509	2,28 (ЖХ-3)	453,21

50

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t _R ESI (метод) m/z	
5 10 A-23	(±)-[3-(5-хлор-2-метоксифенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₄ Cl 412,872	2,33 (ЖХ-3)	435,30 [M+Na] ⁺
15 A-24	(±)-[3-(2-бензилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ 438,525	2,27 (ЖХ-3)	439,25
20 A-25	(±)-[3-(дibenzo[b,f]азепин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ 448,521	2,29 (ЖХ-3)	449,28
25 A-26	(±)-[3-(6,7-диметокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅ 448,517	1,98 (ЖХ-3)	449,18
30 A-27	(±)-{3-[(4-фторфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	2,10 (ЖХ-0)	381,28
35 A-28	(±)-[3-(этилнафталин-1-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ 426,514	1,08 (ЖХ-4)	426,98
40 A-29	(±)-[3-(циклогексилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃ 430,546	1,14 (ЖХ-4)	430,97

50

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 A-30	(±)-[3-(фенетилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 452,552	1,14 (ЖХ-4)	453,05
10 A-31	(±)-[3-(метил-орто-толилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	1,06 (ЖХ-4)	376,99
15 A-32	(±)-[3-(аллилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ 388,466	1,09 (ЖХ-4)	388,96
20 A-33	(±)-[3-(7-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₃ N ₂ O ₃ F ₃ 456,463	1,17 (ЖХ-4)	457,14
25 A-34	(±)-[3-(бензилизопропилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ 404,508	1,13 (ЖХ-1)	405,02
30 A-35	(±)-{3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 396,873	1,08 (ЖХ-1)	396,92
35 A-36	(±)-[3-(бензгидрилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ 438,525	1,12 (ЖХ-1)	439,07

50

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 A-37	(±)-{3-[метил(2-трифторметилфенил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ F ₃ 430,425	1,08 (ЖХ-1)	430,89
10 A-38	(±)-{3-[(3,4-дихлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ Cl ₂ 431,318	1,14 (ЖХ-1)	452,77 [M+Na] ⁺
15 A-39	(±)-[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ 374,439	1,09 (ЖХ-1)	374,92
20 A-40	(±)-{3-[(3-фторфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	1,03 (ЖХ-1)	380,94
25 A-41	(±)-{3-[этил(4-трифторметоксифенил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₄ F ₃ 460,451	1,16 (ЖХ-1)	461,02
30 A-42	(±)-[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 452,552	1,18 (ЖХ-1)	453,05
35 A-43	(±)-{3-[бензил(2-цианоэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ 415,492	1,02 (ЖХ-1)	416,02

50

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 A-44	(±)-{3-[метил(2-пиридин-2-ил-этил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ 391,47	0,69 (ЖХ-1)	392,01
10 A-45	(±)-{3-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ 406,437	0,99 (ЖХ-1)	406,87
15 A-46	(±)-{3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₃ F 435,497	1,07 (ЖХ-1)	436,03
20 A-47	(±)-[3-(2-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₃ F 366,391	1,04 (ЖХ-4)	389,06 [M+Na]
25 A-48	(±)-[3-(3-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₃ F 366,391	1,05 (ЖХ-4)	367,03
30 A-49	(±)-[3-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₃ F 366,391	1,03 (ЖХ-4)	367,1
35 A-50	(±)-{3-[бензил(3-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 470,542	1,14 (ЖХ-4)	471,13

50

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 A-51	(±)-{3-[бензил(4-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 470,542	1,13 (ЖХ-4)	469,19 [M-H]
10 A-52	(±)-{3-[бензил(2-трифторметилбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₇ N ₂ O ₃ F ₃ 520,549	1,15 (ЖХ-4)	521,07
15 A-53	(±)-{3-[бензил(3-трифторметилбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₇ N ₂ O ₃ F ₃ 520,549	1,17 (ЖХ-4)	521,21
20 A-54	(±)-{3-[бензил(2,5-дифторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ F ₂ 488,532	1,14 (ЖХ-4)	489,14
25 A-55	(±)-{3-[бензил(3,5-дифторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ F ₂ 488,532	1,14 (ЖХ-4)	489,21
30 A-56	(±)-{3-[бензил(4-хлор-2-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ ClF 504,987	1,16 (ЖХ-4)	505,14
35 A-57	(±)-(3-{бензил[2-(2-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,14 (ЖХ-4)	485,19

50

При- мер № .	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
А-58	(±)-(3-{бензил[2-(3-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,14 (ЖХ-4)	485,19
А-59	(±)-(3-{бензил[2-(4-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,14 (ЖХ-4)	485,19
А-60	(±)-(3-{бензил[2-(4-хлорфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ Cl 501,024	1,17 (ЖХ-4)	501,12
А-61	(±)-(3-{бензил[2-(2,6-дихлорфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ Cl ₂ 535,469	1,19 (ЖХ-4)	535,13

Таблица 2

Соединения В-01 - В-71 получали аналогично тому, как описано в примере А-01 или А-02.

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
В-01	(±)-[3-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	0,96 (ЖХ-5)	377,32
В-02	(±)-[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ 388,466	1,14 (ЖХ-1)	388,96

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 В-03	(±)-[3-(6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ 464,563	1,24 (ЖХ-1)	465,03
10 В-04	(±)-[3-(бензилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 452,552	1,23 (ЖХ-1)	453,05
15 В-05	(±)-{3-метил-3-[фенил(3-фенилпропил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₃ 480,606	1,29 (ЖХ-2)	481,09
20 В-06	(±)-[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	1,24 (ЖХ-2)	488,98 [M+Na] ⁺
25 В-07	(±)-[3-метил-3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ S 458,58	1,22 (ЖХ-1)	458,94
30 В-08	(±)-[3-(3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃ 402,492	1,15 (ЖХ-1)	402,94
35 В-09	(±)-[3-(циклогексилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ 444,573	1,31 (ЖХ-1)	467,04 [M+Na] ⁺

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 В-10	(±)-{3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl 410,9	1,15 (ЖХ-1)	432,91 [M+Na] ⁺
10 В-11	(±)-[3-метил-3-(фенетилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ 466,579	1,26 (ЖХ-2)	466,93
15 В-12	(±)-{3-[(4-фторфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,10 (ЖХ-1)	416,92 [M+Na] ⁺
20 В-13	(±)-{3-[(3,4-дихлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ Cl ₂ 445,345	1,21 (ЖХ-1)	466,9 [M+Na] ⁺
25 В-14	(±)-[3-метил-3-(метил-орто-толилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ 390,481	1,13 (ЖХ-1)	390,97
30 В-15	(±)-[3-(изопропилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ 404,508	1,19 (ЖХ-1)	427,03 [M+Na] ⁺
35 В-16	(±)-[3-(этилнафталин-1-илкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₃ 440,541	1,03 (ЖХ-5)	441,34

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 В-17	(±)-[3-(аллилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃ 402,492	1,00 (ЖХ-5)	403,34
10 В-18	(±)-{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₃ 480,606	1,25 (ЖХ-1)	503,04
15 В-19	(±)-[3-(2-бензилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 452,552	1,18 (ЖХ-1)	453,05
20 В-20	(±)-[3-(бензилфенетилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₃ 480,606	1,07 (ЖХ-5)	481,43
25 В-21	(±)-[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃ 416,519	1,14 (ЖХ-4)	438,93
30 В-22	(±)-[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃ 402,492	1,11 (ЖХ-4)	402,78
35 В-23	(±)-(3-этил-3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	1,07 (ЖХ-4)	377,04

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 В-24	(±)-[3-этил-3-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,07 (ЖХ-4)	416,99 [M+Na]
10 В-25	(±)-(3-фенилкарбамоил-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ 390,481	1,08 (ЖХ-4)	413,04 [M+Na]
15 В-26	(±)-(3-метил-3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ 362,428	1,05 (ЖХ-4)	361,11 [M-H]
20 В-27	(±)-[3-(2-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	1,04 (ЖХ-4)	403,00 [M+Na]
25 В-28	(±)-[3-(3-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	1,07 (ЖХ-4)	403,00 [M+Na]
30 В-29	(±)-[3-(4-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	1,05 (ЖХ-4)	379,04 [M-H]
35 В-30	(±)-[3-(метилфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ 404,508	1,12 (ЖХ-4)	427,03 [M+Na]

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t_R ESI (метод) m/z	
5 В-31	(±)-[3-(4-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	$C_{24}H_{25}N_2O_3F$ 408,472	1,11 (ЖХ-4)	431,05 [M+Na]
10 В-32	(±)-[3-(3-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	$C_{24}H_{25}N_2O_3F$ 408,472	1,12 (ЖХ-4)	431,05 [M+Na]
15 В-33	(±)-[3-(2-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	$C_{24}H_{25}N_2O_3F$ 408,472	1,10 (ЖХ-4)	430,89 [M+Na]
20 В-34	(±)-[3-(бензгидрилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	$C_{31}H_{32}N_2O_3$ 480,606	1,16 (ЖХ-4)	503,14 [M+Na]
25 В-35	(±)-[3-этил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	$C_{24}H_{26}N_2O_3$ 390,481	1,09 (ЖХ-4)	413,04 [M+Na]
30 В-36	(±)-[3-(бензгидрилкарбамоил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	$C_{30}H_{30}N_2O_3$ 466,579	1,13 (ЖХ-4)	489,08 [M+Na]
35 В-37	(±)-{3-[бензил(3-фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	$C_{30}H_{29}N_2O_3F$ 484,569	1,17 (ЖХ-4)	485,19

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 В-38	(±)-{3-[бензил(4-фторбензил)карбамоил]- 3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9- ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	1,17 (ЖХ- 4)	485,19
10 В-39	(±)-{3-[бензил(2- трифторметилбензил)карбамоил]-3-метил- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₁ H ₂₉ N ₂ O ₃ F ₃ 534,576	1,20 (ЖХ- 4)	557,23 [M+Na]
15 В-40	(±)-{3-[бензил(3- трифторметилбензил)карбамоил]-3-метил- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₁ H ₂₉ N ₂ O ₃ F ₃ 534,576	1,20 (ЖХ- 4)	557,16 [M+Na]
20 В-41	(±)-{3-[бензил(2,5- дифторбензил)карбамоил]-3-метил- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ F ₂ 502,559	1,17 (ЖХ- 4)	503,2
25 В-42	(±)-{3-[бензил(3,5- дифторбензил)карбамоил]-3-метил- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ F ₂ 502,559	1,17 (ЖХ- 4)	503,2
30 В-43	(±)-{3-[бензил(4-хлор-2- фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4- тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ ClF 519,014	1,20 (ЖХ- 4)	541,16 [M+Na]
35 В-44	(±)-(3-{бензил[2-(2- фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ F 498,596	1,17 (ЖХ- 4)	499,18

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
В-45	(±)-(3-{бензил[2-(3-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ F 498,596	1,17 (ЖХ-4)	499,18
В-46	(±)-(3-{бензил[2-(4-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ F 498,596	1,17 (ЖХ-4)	499,18
В-47	(±)-(3-{бензил[2-(4-хлорфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ Cl 515,051	1,20 (ЖХ-4)	515,11
В-48	(±)-(3-{бензил[2-(2,6-дихлорфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусная кислота	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ Cl ₂ 549,496	1,23 (ЖХ-4)	549,13
В-49	(±)-[3-этил-3-(2-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,06 (ЖХ-4)	395,15
В-50	(±)-[3-этил-3-(3-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,08 (ЖХ-4)	395,15
В-51	(±)-[3-(бензгидрилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 452,552	1,14 (ЖХ-4)	453,19

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t _R ESI (метод) m/z	
5 В-52	(±)-[3-(бензилметилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ 390,481	1,07 (ЖХ-4)	391,13
10 В-53	(±)-{3-метил-3-[(R)-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃ 416,519	1,08 (ЖХ-4)	439,13 [M+Na]
15 В-54	(±)-{3-метил-3-[(нафталин-1-илметил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ 426,514	1,08 (ЖХ-4)	427,21
20 В-55	(±)-[3-(бензилбутилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃ 432,562	1,16 (ЖХ-4)	453,19 [M+Na]
25 В-56	(±)-{3-[бензил(2-цианоэтил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ 429,518	1,06 (ЖХ-4)	452,15 [M+Na]
30 В-57	(±)-[3-(бензилэтилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ 404,508	1,10 (ЖХ-4)	405,19
35 В-58	(±)-[3-(бензилизопропилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃ 418,535	1,12 (ЖХ-4)	417,38 [M-H]

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t _R ESI (метод) m/z	
5 В-59	(±)-[3-(1H,3H-бензо[d,e]изохинолин-2-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ 438,525	1,11 (ЖХ-4)	461,08 [M+Na]
10 В-60	(±)-[3-метил-3-(4-пентилбензилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₃ 446,589	1,17 (ЖХ-4)	447,23
15 В-61	(±)-[3-(4-фторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,03 (ЖХ-4)	395,15
20 В-62	(±)-[3-(2-фторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	1,04 (ЖХ-4)	395,15
25 В-63	(±)-[3-метил-3-(2-метилсульфанилбензилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ S 422,547	1,07 (ЖХ-4)	423,13
30 В-64	(±)-[3-(4-хлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl 410,9	1,06 (ЖХ-4)	411,08
35 В-65	(±)-[3-(2-хлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl 410,9	1,06 (ЖХ-4)	411,08

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 В-66	(±)-[3-(2-дифторметоксибензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ F ₂ 442,461	1,07 (ЖХ-4)	443,14
10 В-67	(±)-[3-(2,4-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ Cl ₂ 445,345	1,10 (ЖХ-4)	445,01
15 В-68	(±)-[3-(3,5-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ F ₂ 412,435	1,04 (ЖХ-4)	413,09
20 В-69	(±)-[3-(3,4-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ Cl ₂ 445,345	1,09 (ЖХ-4)	446,19
25 В-70	(±)-[3-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ F ₂ 412,435	1,05 (ЖХ-4)	411,15 [M-H]
30 В-71	(±)-[3-(2,6-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ F ₂ 412,435	1,04 (ЖХ-4)	413,16

Пример С-01

45 (±)-[6-Циано-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота

а) Метилфениламид (±)-6-циано-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

50

Раствор метилфениламида 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (50 мг, 0,22 ммоль) и гидрохлорида (4-цианопенил)гидразина (36,5 мг, 0,22 ммоль) в 1 мл ледяной уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником при
5 перемешивании в течение 1 ч. Затем при КТ добавляли две капли конц. H_2SO_4 и реакцию смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 1 ч. Затем смесь охлаждали до КТ и выливали в 5% раствор NaOAc . Полученный
10 осадок отделяли фильтрованием, промывали несколько раз H_2O и высушивали в высоком вакууме, при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде твердого вещества белого цвета (35 мг, выход 49%). t_R (ЖХ-4): 1,06 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 329,96 $[\text{M}]^+$ (рассч. 329,40 для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,12 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,04 (ушир. s, 1H).

a1) Метилфениламид 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты

В раствор 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (0,50 г, 3,5 ммоль) в
25 CH_2Cl_2 (7 мл) при перемешивании добавляли оксалилхлорид (0,89 г, 7,0 ммоль) и несколько капель сухого ДМФА и реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, остаток сушили азеотропной перегонкой с толуолом и высушивали в высоком вакууме,
30 при этом получали неочищенный хлорангидрид указанной кислоты. Полученное соединение без дополнительной очистки вводили в реакцию с *N*-метиланилином (0,16 г, 1,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (7 мл) в присутствии DIEA (0,58 г, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и трижды экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои
40 сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/ EtOAc , 2:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,47 г, выход 57%). t_R (ЖХ-4): 0,89 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 231,98 $[\text{M}]^+$ (рассч. 231,13 для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,04 (m, 6H), 2,45 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,44 (m, 3H).

b) Этиловый эфир (±)-[6-циано-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусной кислоты

В раствор метилфениламида (±)-6-циано-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,43 ммоль) в сухом ДМФА (1,5 мл) при перемешивании добавляли KOtBu (58 мг, 0,52 ммоль) и этиловый эфир бромуксусной кислоты (79 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем выливали в насыщенный раствор KH_2PO_4 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали H_2O и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc, 1:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бежевого цвета (91 мг, выход 51%). t_R (ЖХ-3): 1,15 мин. МС (ESI)

(положительный ион): m/z 416,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (рассч. 415,19 для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,13 (t, J 7,0 Гц, 3H), 1,79 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 4,07 (q, J 7,0 Гц, 2H), 5,00 (d, J 3,3 Гц, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,50 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H).

c) (±)-[6-Циано-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота

Этиловый эфир [6-циан-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусной кислоты гидролизовали аналогично тому, как описано в примере 1, при этом получали указанное в заголовке соединение. t_R (ЖХ-4): 1,05 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 388,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (рассч. 387,44 для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,76 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,64 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 7,36 (m, 7H), 7,81 (s, 1H).

Таблица 3

Соединения С-02 - С-38 получали аналогично тому, как описано в примере С-01, А-01 или А-02.

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t _R ESI (метод) m/z	
5 С-02	(±)-[6-метил-3-(метилфенилкарбамоил)- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	2,28 (ЖХ- 3)	377,2
10 С-03	(±)-[6-фтор-3-(метилфенилкарбамоил)- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	2,19 (ЖХ- 3)	381,15
15 С-04	(±)-[6-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 396,873	2,31 (ЖХ- 3)	397,14
20 С-05	(±)-[6-иод-3- (метилфенилкарбамоил)карбазол-9-ил- 1,2,3,4-тетрагидро]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ I 488,32	2,44 (ЖХ- 3)	489,00
25 С-06	(±)-[6-бром-3-(метилфенилкарбамоил)- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Br 441,324	2,38 (ЖХ- 3)	443,00
30 С-07	(±)-[6-метокси-3-(метилфенилкарбамоил)- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ 392,454	2,17 (ЖХ- 3)	393,13
35 С-08	(±)-[7-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)- 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 396,873	2,34 (ЖХ- 3)	397,07

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС t_R ESI (метод) m/z	
5 C-09	(±)-[6-изопропил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ 404,508	2,22 (ЖХ-3)	405,16
10 C-10	(±)-[8-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 396,873	2,09 (ЖХ-3)	397,07
15 C-11	(±)-[3-(метилфенилкарбамоил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ 407,425	1,08 (ЖХ-4)	408,06
20 C-12	(±)-[3-(метилфенилкарбамоил)-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ F ₃ 430,425	1,13 (ЖХ-4)	431,04
25 C-13	(±)-[7-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376,455	1,03 (ЖХ-2)	377,04
30 C-14	(±)-[8-хлор-3-(индан-2-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl 422,911	0,97 (ЖХ-5)	423,23
35 C-15	(±)-[8-хлор-3-(2,2-дифенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ Cl 486,997	1,02 (ЖХ-5)	487,29

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 C-16	(±)-[8-хлор-3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 408,884	0,99 (ЖХ-5)	409,2
10 C-17	(±)-{8-хлор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ ClF 469,943	0,97 (ЖХ-5)	470,27
15 C-18	(±)-[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ Cl 486,997	1,06 (ЖХ-5)	487,31
20 C-19	(±)-[3-(бензгидрилкарбамоил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ Cl 472,971	1,01 (ЖХ-5)	473,3
25 C-20	(±)-[3-(4-бензгидрилпиперазин-1-карбонил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₂ H ₃₂ N ₃ O ₃ Cl 542,077	0,87 (ЖХ-5)	542,35
30 C-21	(+)-[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 392,429	13,8 (ЖХ-8)	393,14
35 C-22	(+)-[6-фтор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ F 380,418	6,8 (ЖХ-8)	381,09

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 С-23	(+)-[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 470,542	1,14 (ЖХ-4)	471,13
10 С-24	(+)-{6-фтор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ F ₂ 453,488	1,08 (ЖХ-4)	454,23
15 С-25	(+)-[3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 422,498	7,2 (ЖХ-8)	423,16
20 С-26	(+)-[3-(бензилфенетилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	10,0 (ЖХ-8)	485,26
25 С-27	(+)-[3-(азоцин-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 386,465	6,5 (ЖХ-8)	387,25
30 С-28	(+)-{3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	9,0 (ЖХ-8)	485,19
35 С-29	(+)-{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	7,4 (ЖХ-8)	485,33

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
5 C-30	(+)-[6-фтор-3-((R)-1-фенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₃ F 394,445	10,6 (ЖХ-9)	395,15
10 C-31	(-)-[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 470,542	1,21 (ЖХ-4)	471,47
15 C-32	(-)-{6-фтор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ F ₂ 453,488	1,09 (ЖХ-2)	454,23
20 C-33	(-)-[3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 422,498	6,5 (ЖХ-8)	423,2
25 C-34	(-)-[3-(бензилфенетилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	10,3 (ЖХ-8)	485,19
30 C-35	(-)-[3-(азоцин-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₃ F 386,465	7,8 (ЖХ-8)	387,19
35 C-36	(-)-{3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₃ F 484,569	9,0 (ЖХ-8)	485,46

50

При- мер №	Название соединения	Формула ММ	ЖХ-МС	
			t _R	ESI (метод) m/z
С-37	(-)-{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	C30H29N2O3F 484,569	8,0 (ЖХ-8)	485,4
С-38	(-)-[6-фтор-3-((R)-1-фенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	C23H23N2O3F 394,445	7,5 (ЖХ-9)	395,08

Пример D-01

Бензиловый эфир (±)-9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

а) Бензиловый эфир (±)-9-этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

В раствор промежуточного соединения 1.1 (100 мг, 0,33 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) при перемешивании добавляли карбонат цезия (0,32 г, 1,0 ммоль) и бензилбромид (60 мг, 0,35 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор KН₂РO₄ и трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали Н₂O и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из диизопропилового эфира, при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде твердого вещества белого цвета (95 г, выход 73%). t_R (ЖХ-4): 1,21 мин. МС (положительный ион): m/z 392,94 [M+H]⁺ (рассч. 391,18 для C₂₄H₂₅NO₄).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,06 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,51 (d, J 12,8 Гц, 2H), 4,98 (d, J 12,8 Гц, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,12 (m, 5H), 7,27 (m, 1H).

б) Бензиловый эфир (±)-9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

Бензиловый эфир (\pm)-9-этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты гидролизовали аналогично тому, как описано в примере А-01, при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение. t_R (ЖХ-4): 1,09 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 364,96 $[M]^+$ (рассч. 363,41 для $C_{22}H_{21}NO_4$).

Пример D-02

(R)-1-Фенилэтиловый эфир (\pm)-9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

а) Этиловый эфир (\pm)-(3-хлоркарбонил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусной кислоты

В раствор промежуточного соединения 1.1 (1,5 г, 5 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 добавляли по каплям оксалилхлорид (1,26 г, 10 ммоль) и полученный раствор оранжевого цвета перемешивали при КТ. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, остаток сушили азеотропной перегонкой с толуолом (2 \times) и затем высушивали в высоком вакууме, при этом получали указанное в заголовке неочищенное соединение в виде масла коричневатого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

б): (R)-1-Фенилэтиловый эфир (\pm)-9-этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

Неочищенный этиловый эфир (\pm)-(3-хлоркарбонил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусной кислоты (5 ммоль) растворяли в сухом CH_2Cl_2 и добавляли (R)-1-фенилэтанол (0,55 г, 5,4 ммоль), DIEA (1,94 г, 15 ммоль) и ДМАП (61 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли EtOAc и последовательно промывали 0,1н. HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$, H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc, 5:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета (1,36 г, выход 76%). t_R (ЖХ-4): 1,23 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 406,14 $[M+H]^+$ (рассч. 405,49 для $C_{25}H_{27}NO_4$).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,24 (t, J 7,1 Гц, 3H), 1,56 (d, J 6,5 Гц, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 4,18 (q, J 6,5 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,95 (q, J 6,5 Гц, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,34 (m, 5H), 7,48 (m, 1H).

с) (R)-1-Фенилэтиловый эфир (±)-9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты

В раствор (R)-1-фенилэтилового эфира (±)-9-этоксикарбонилметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (1,1 мл) при перемешивании при КТ в течение 1 ч добавляли 0,2н. раствор NaOH (0,555 мл, 0,111 ммоль). Реакционную смесь трижды промывали диэтиловым эфиром и водную фазу упаривали досуха. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из диизопропилового эфира, при этом получали очищенную натриевую соль указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, выход 61%). t_R (ЖХ-4): 1,16 мин. МС (ESI) (положительный ион): m/z 399,97 [M]⁺ (рассч. 399,41 для C₂₃H₂₂NNaO₄).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,48 (d, J 5,8 Гц, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 5,84 (q, J 5,8 Гц, 1H), 6,88 (t, J 7,2 Гц, 1H), 6,95 (t, J 7,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,32 (m, 6H).

Определение биологической активности

Получение мембранной фракции CRTH2 и анализ связывания с радиоактивным лигандом

Получение мембран CRTH2 и анализ связывания с радиоактивным лигандом проводили по известным методикам, см., например, Sawyer N. и др., Br. J. Pharmacol., 137, 1163-1172 (2002). Для получения мембранной фракции отбирали клоны клеточной линии HEK 293, экспрессирующие на высоком уровне рекомбинантный рецептор hCRTH2. Клетки собирали из культуральных планшетов в буферный раствор А (5 мл на один планшет, 5 мМ трис, 1 мМ MgCl₂×6H₂O, 0,1 мМ PMSF, 0,1 мМ фенантролин) с использованием специального скребка, переносили в центрифужные пробирки и замораживали при -80°C. После оттаивания клетки центрифугировали при 500 g в течение 5 мин, ресуспендировали в буферном растворе А и разрушали на гомогенизаторе Polytron в течение 30 с. Фрагменты мембран центрифугировали при 3000 g в течение 40 мин, ресуспендировали в буферном растворе В (50 мМ трис, 25 мМ

MgCl₂, 250 мМ сахараза, рН 7,4) и аликвотные части хранили в замороженном виде.

Анализ связывания проводили в общем объеме реакционной смеси 250 мкл. В каждой лунке 75 мкл буферного раствора С (50 мМ трис, 100 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,1% БСА (не содержащий протеаз), 0,01% NaN₃, рН 7,4) смешивали с 50 мкл [³H]-PGD₂ (концентрация 2,5 нМ (220000 расп./мин в лунке, фирма Amersham, TRK734), в каждую лунку добавляли по 100 мкл мембранной фракции CRTH2 (80 мкг в каждой лунке) и по 25 мкл раствора анализируемого соединения в буферном растворе С, содержащем 1% ДМСО. Для неспецифического связывания в реакционную смесь добавляли PGD₂ до конечной концентрации 1 мкМ. Указанную смесь инкубировали при КТ в течение 90 мин, а затем фильтровали через планшет для фильтрования GF/C. Фильтр трижды промывали буферным раствором С, охлажденным на ледяной бане. Затем в каждую лунку добавляли по 40 мкл сцинтиллятора Microscint-40 (фирма Packard) и связанную радиоактивность измеряли на счетчике Topcount (фирма Packard).

Анализ связывания антагониста с рецептором CRTH2

Соединения формулы I характеризуются величинами IC₅₀ менее 10 мкМ, которые приводятся в таблице 4.

Таблица 4

Название соединения	Связывание с hCRTH2 IC ₅₀ [мкМ]
(±)-{3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	0,001
(±)-[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,002
(±)-[3-метил-3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,002
(±)-[3-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,003

	Название соединения	Связывание с hCRTN2 IC ₅₀ [мкМ]
5	(±)-[3-(бензилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,003
10	(+)-[3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,003
	(±)-[3-(3,5-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,019
15	(±)-[3-(3-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,022
20	(-)-[3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,067

Анализ внутриклеточной мобилизации кальция (методом FLIPR):

25 Клетки НЕК-293, стабильно экспрессирующие рецептор hCRTN₂ под контролем промотора цитомегаловируса с одной вставкой вектора экспрессии pcDNA5 (фирма Invitrogen) культивировали до слияния в среде DMEM (с низким содержанием глюкозы, фирма Gibco), содержащей 10% эмбриональной телячьей

30 сыворотки (фирма Biosconcept, Швейцария), в стандартных условиях культивирования клеток млекопитающих (37°C, влажная атмосфера, 5% CO₂). Клетки собирали из чашек для культивирования с использованием буферного

35 раствора для диссоциации (0,02% EDTA в ФСБ, фирма Gibco) в течение 1 мин и центрифугировали при 200 g при КТ в течение 5 мин в буферном растворе для анализа (смесь буферного раствора Хенка BSS (HBSS, фирма Biosconcept) и

40 среды DMEM (низкое содержание глюкозы, отсутствие фенолового красного, фирма Gibco), 1:1). После инкубации в течение 45 мин (37°C, 5% CO₂) в присутствии 1 мкМ Fluo-4 и 0,04% Pluronic F-127 (оба фирмы Molecular Probes),

45 20 мМ HEPES (фирма Gibco) в буферном растворе для анализа клетки промывали, ресуспендировали в буферном растворе для анализа, высевали в 384-луночные планшеты для анализа методом FLIPR (фирма Greiner) при

50 концентрации 50000 клеток в 66 мкл в каждой лунке и седиментировали при центрифугировании.

Исходные растворы анализируемых соединений получали при концентрации 10 мМ в ДМСО и готовили серийные разведения в буферном растворе для анализа при концентрациях, необходимых для построения графиков зависимости ингибирующая доза/ответная реакция. В качестве агониста использовали простагландин D₂ (фирма Biomol, Plymouth Meeting, PA).

Измерения с использованием флуориметра FLIPR384 (фирма Molecular Devices) проводили по стандартным методикам фирмы-изготовителя, добавляя по 4 мкл 10 мМ раствора анализируемого соединения в ДМСО, и разбавляли перед проведением эксперимента буферным раствором для анализа до требуемой конечной концентрации. Затем в буферный раствор для анализа, содержащий 0,8% бычьего сывороточного альбумина (с содержанием жирных кислот <0,02%, фирма Sigma) добавляли 10 мкл 80 нМ раствора простагландина D₂ (фирма Biomol, Plymouth Meeting, PA) до конечной концентрации 10 нМ и 0,1%, соответственно. Изменения флуоресценции регистрировали до и после добавления анализируемых соединений при $\lambda_{\text{возб.}}$ 488 нм и $\lambda_{\text{исп.}}$ 540 нм. Значения пиков, превышающих фон после добавления простагландина D₂, регистрировали после вычитания фона. Полученные величины нормализовали по высокоактивному контролю (в отсутствие анализируемого соединения) после вычитания фона (в отсутствие простагландина D₂). График доза/ответная реакция для одного сайта строили по уравнению $(A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ с использованием программы XLfit 3.0 (IDBS) и рассчитывали значения IC₅₀.

Определение антагонистической активности

Соединения формулы I блокируют активность рецептора hCRTH2, опосредованную простагландином D₂, и характеризуются величинами IC₅₀ менее 10 мкМ, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5

Название соединения	hCRTH2 FLIPR IC ₅₀ [мкМ]
(±)-[3-(метилфенилкарбамоил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,011
(±)-[3-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,013

	Название соединения	hCRTH2 FLIPR IC ₅₀ [мкМ]
5	(±)-[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,017
10	(±)-{3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	0,020
	(±)-{3-[метил-(2-трифторметилфенил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	0,045
15	(+)-[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,028
20	(+)-[3-(азоцин-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,046
	(±)-{3-[бензил(2-цианоэтил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	0,036
25	[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусная кислота	0,067
30	(-)-{6-фтор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусная кислота	0,599

Соединения по изобретению можно перерабатывать в форме активного ингредиента известными методами в фармацевтические препараты следующего состава.

Пример E-01

Желатиновый раствор

Стерилизованный фильтрацией водный раствор одного или более соединений формулы I, указанных в примерах (например, в примере A-02), в присутствии 20% раствора циклодекстринов в качестве солюбилизирующих агентов смешивали при нагревании в асептических условиях со стерильным раствором желатина, содержащим фенол в качестве консерванта, таким образом, чтобы 1,0 мл раствора имел состав, указанный ниже.

Активный ингредиент	3 мг
Желатин	150 мг

Фенол 4,7 мг

20% раствор циклодекстринов

в дистиллированной воде 1 мл

Пример E-02

Стерильный препарат для инъекции

5 мг соединения формулы I, указанного в предшествующих примерах (например, в примере В-02), в качестве активного ингредиента растворяли 1 мл водного раствора, содержащего 20 мг маннита и 20% циклодекстринов в качестве солюбилизующих агентов. Раствор стерилизовали фильтрацией, фасовали в асептических условиях по ампулам объемом 2 мл, замораживали и высушивали лиофильно. Перед употреблением препарат растворяли в 1 мл дистиллированной воды или в 1 мл физиологического раствора. Раствор вводят внутримышечно или внутривенно. Указанный состав можно также получать в ампулах для инъекции с завинчивающимися крышками.

Пример E-03

Таблетки с покрытием

10000 Таблеток, содержащих по 100 мг активного ингредиента, получали с использованием композиции следующего состава:

Активный ингредиент 1000 г

Кукурузный крахмал 680 г

Коллоидный силикагель 200 г

Стеарат магния 20 г

Стеариновая кислота 50 г

Карбоксиметилкрахмал (Na-соль) 250 г

Вода q.s.

Смесь одного из соединений формулы I, указанных в предшествующих примерах (например, в примере В-10), в качестве активного ингредиента, 50 г кукурузного крахмала и коллоидного силикагеля смешивали с крахмальной пастой, полученной из 250 г кукурузного крахмала и 2,2 кг деминерализованной воды, с образованием влажной массы. Полученную массу пропускали через сито с диаметром отверстий 3 мм и высушивали при 45°C в течение 30 мин в сушилке с псевдосжиженным слоем. Высушенные гранулы прессовали через сито с диаметром отверстий 1 мм, смешивали с предварительно просеянной

смесью (через сито с диаметром отверстий 1 мм) 330 г кукурузного крахмала, стеарата магния, стеариновой кислоты и натриевой соли карбоксиметилкрахмала, и прессовали с образованием двояковыпуклых таблеток.

Пример Е-04

Мягкие капсулы

5000 Мягких желатиновых капсул, содержащих каждая по 0,05 г одного из соединений формулы I, указанных в предшествующих примерах (например, в примере С-03), получали с использованием следующей композиции:

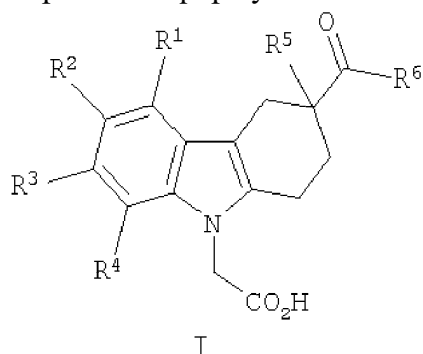
Активный ингредиент 250 г

Лаурилгликоль ® 2 л

Тонкоизмельченный активный ингредиент суспендируют в лаурилгликоле® (лаурат пропиленгликоля, фирма Glattefossé S. A., Saint Priest, Франция) и размалывают в мельнице для тонкого помола во влажном состоянии с образованием частиц размером приблизительно 1-3 мкм. Порции полученной смеси по 0,42 г помещают в мягкие желатиновые капсулы с использованием капсуло-разливочной машины.

Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, включающей 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазолы формулы I



где R¹, R², R³ и R⁴ независимо означают водород, алкил, алкокси, галоген, нитро, циано, трифторметил или формил,

R⁵ означает водород, алкил или -CF₃,

R⁶ означает алкокси, арилалкокси, выбранный из бензилокси и 1-фенилэтоксид, или -NR⁷R⁸,

R⁷ и R⁸ независимо означают водород, алкил, цианоалкил;

алкенил, где алкенил представляет собой этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил или 5-гексенил;

арил, где арил представляет собой фенильный или нафтильный радикал, где указанные радикалы необязательно могут быть монозамещены галогеном, алкилом,

алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, фенилалкилом или фенилкарбонилем или дизамещены заместителем, независимо выбранным из галогена, алкокси и фенила;

арилалкил, где арилалкил представляет собой фенилалкил, где алкильная группа необязательно может быть замещена фенилом; фенилалкил, где фенильное кольцо
5 необязательно может быть замещено метилendioкси; фенилалкил, который дизамещен галогеном; фенилалкил, который монозамещен галогеном, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCNF}_2$, алкилом или алкилсульфанилом;

или нафтилалкил;

10 фенилкарбонил;

циклоалкил, где циклоалкил представляет собой циклопентильный или циклогексильный радикал, где указанные радикалы необязательно могут быть замещены конденсированным бензольным кольцом;

15 пиридилалкил; тиенилалкил; фуранилалкил или имидазолилалкил;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическую 5-, 6-, 7- или 8-членную кольцевую систему, содержащую один-три гетероатома, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, причем указанная циклическая система необязательно может быть замещена

20 (1) одним или двумя конденсированными бензольными циклами, где бензольные циклы незамещены или замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, галоген, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCF}_3$;

25 (2) незамещенным фенильным циклом,

(3) моно- или дизамещенным фенильным циклом, где заместители независимо выбирают из группы, включающей галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCF}_3$;

или (4) фенилалкилом, где алкильная группа замещена фенилом;

30 где термин «алкил» отдельно или в любой комбинации означает насыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую 1-7 атомов углерода; где указанная алкильная группа является незамещенной, если не утверждается другое;

или его фармацевтически приемлемая соль.

35 2. Соединение по п.1, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 означают C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, галоген, нитро, циано или трифторметил, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 означают метил, трифторметил, метокси, фтор, хлор, бром или йод, или его фармацевтически приемлемая соль.

40 4. Соединение по п.1, где R^7 означает алкенил, алкил, арил(C_1 - C_4)алкил, циклоалкил, тиенил(C_1 - C_4)алкил, фуранил(C_1 - C_4)алкил, пиридил(C_1 - C_4)алкил или имидазолил(C_1 - C_4)алкил и R^8 означает водород, арил, арил(C_1 - C_4)алкил, фуранил(C_1 - C_4)алкил, пиридил(C_1 - C_4)алкил или тиенил(C_1 - C_4)алкил,

45 или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где R^7 означает водород, аллил, 2-цианоэтил, метил, бутил, этил, изопропил, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, фенилпропил, циклогексил или тиофен-3-илметил и R^8 означает фенил, 2-бензилфенил, 2-метоксифенил, 2-метилфенил, 2-трифторметилфенил, 3,4-дихлорфенил, 3-бензоилфенил, 3-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-метоксибифенил-3-ил, 4-трифторметоксифенил, 5-хлор-2-метоксифенил, нафталин-1-ил, бензо[1,3]диоксол-5-илметил, бензил, дифенилметил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 2-пиридин-2-илэтил, 4-

пентилбензил, 3,4-дихлорбензил, 2,4-дихлорбензил, дифторметоксибензил, 2-хлорбензил, 4-хлорбензил, 2-метилсульфанилбензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 4-фторбензил, 2-трифторметилбензил, 3-трифторметилбензил, 2,4-дифторбензил, 2,5-дифторбензил, 2,6-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-хлор-2-фторбензил, (2-фторфенил)этил, (3-фторфенил)этил, (4-фторфенил)этил, (4-хлорфенил)этил, (2,6-дихлорфенил)этил, нафталин-1-илметил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил, индан-2-ил или 2,2-дифенилэтил,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют дигидродибензо[b,f]азоцин, дигидроиндол, дигидроизохинолин, дигидрохинолин или дибензоазепин,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, где R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическую систему, выбранную из группы, включающей 11,12-дигидро-6H-дibenzo[b,f]азоцин-5-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил, 3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил, 4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил, 6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-ил, 6,7-диметокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил, 7-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил, дибензо[b,f]азепин-5-ил, 1H,3H-бензо[d,e]изохинолин-2-ил, 4-бензгидрилпиперазин-1-ил и азоцин-1-ил,

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, где R⁶ означает (R)-1-фенилэтилокси или бензилокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

[3-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

{3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,

[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-метил-3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,

[3-(бензилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

{3-[(4-фторфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,

[3-(6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,

[3-(бензилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

{3-[фенил(3-фенилпропил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,

[3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,

{3-[(3,4-дихлорфенил)метилкарбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,

[3-(аллилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

{3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную

кислоту,

{3-[метил(2-трифторметилфенил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил }

уксусную кислоту,

[3-(метилфенилкарбамоил)-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]

уксусную кислоту,

[3-метил-3-(метил-о-толилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

[3-(2-бензилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(добензо[b,f]азепин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

[3-(этилнафталин-1-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

[3-(бензгидрилметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

{3-метил-3-[фенил-(3-фенилпропил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил }

уксусную кислоту,

[3-(этилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

[3-(бензилизопропилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

{3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил }

уксусную кислоту,

[3-(бензилфенетилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

[3-(3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]

уксусную кислоту,

[3-(циклогексилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

{3-[(3-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил }уксусную

кислоту,

[3-метил-3-(фенетилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

[3-(2-метоксифенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(аллилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(бензилфенетилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(фенетилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(метил-о-толилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту

{3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил }

уксусную кислоту,

[3-(метилфенилкарбамоил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную

кислоту,

[3-(7-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

{3-[(4-фторфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил }уксусную

кислоту,

- [3-(4-метоксибифенил-3-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [6-фтор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- 5 [7-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [6-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- 10 {3-[метил-(2-пиридин-2-илэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- {3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- 15 {(R)-3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- [3-(изопропилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- {3-[(3,4-дихлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- 20 [3-(бензгидрилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [6-циано-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- 25 {3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- [3-(2-бензилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [6-изопропил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
- 30 [6-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [3-(11,12-дигидро-6H-добензо[b,f]азоцин-5-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- 35 [3-(метилфенетилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [6-бром-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [3-(3-бензоилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- 40 (3-добензилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
- [3-(этилнафталин-1-илкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
- {3-[(3-фторфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- 45 {3-[бензил(2-цианоэтил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- (3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
- [3-(изопропилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
- 50 (3-дифенетилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
- [3-(бензгидрилметилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,

- [3-(5-хлор-2-метоксифенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [3-(бутилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- 5 {3-[этил(4-трифторметоксифенил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- [3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [6-йод-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- 10 [6-метокси-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- (R)-1-фенилэтиловый эфир 9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты;
- {(S)-3-[(4-хлорфенил)метилкарбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную
- 15 кислоту,
- [3-(6,11-дигидродибензо[b,e]азепин-5-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [8-хлор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную
- 20 кислоту,
- бензиловый эфир 9-карбоксиметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-карбоновой кислоты,
- [3-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
- 25 [3-(6,7-диметокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- {3-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту, и
- 30 [3-(циклогексилфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту.
10. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:
- {3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- 35 [3-(бензгидрилметилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
- {3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
- 40 [3-(бензилфенетилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- [3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
- [3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
- 45 [3-(азоцин-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- (3-фенилкарбамоил-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
- [3-(метилфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную
- 50 кислоту,
- [6-фтор-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
- {6-фтор-3-[4-(4-фторфенилпиперазин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-

- ил}уксусную кислоту,
 [3-(4-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 {6-фтор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
 [3-(бензгидрилметилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
 (3-{бензил[2-(2,6-дихлорфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
 {3-[бензил((S)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
 [3-(3-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(3,5-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
 [3-(3-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(3-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
 [3-этил-3-(3-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-этил-3-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(2-хлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(бензилфенетилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-метил-3-(2-метилсульфанилбензилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
 (3-этил-3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
 {3-[бензил((R)-1-фенилэтил)карбамоил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
 [3-этил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(2-фторфенилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(2-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 {3-метил-3-[(нафталин-1-илметил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
 {3-[бензил(2-цианоэтил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
 [3-(бензилбутилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(4-фторфенилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 [3-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

- [3-(2,4-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
{3-[бензил(4-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
5 [3-(бензилизопропилкарбамоил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(2-дифторметоксибензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
10 [3-(2-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(бензилэтилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
(3-метил-3-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил) уксусную кислоту,
15 [3-этил-3-(2-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(4-хлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
(3-{бензил[2-(4-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил) уксусную кислоту,
20 [3-метил-3-(4-пентилбензилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-[бензил(4-хлор-2-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
25 [3-(азоцин-1-карбонил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(2-фторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(3,4-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
30 (3-{бензил[2-(4-хлорфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил) уксусную кислоту,
[3-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
35 [3-(бензгидрилкарбамоил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
{8-хлор-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-карбонил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
40 [8-хлор-3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(2,6-дифторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
{3-[бензил(3-фторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
45 [3-(бензгидрилметилкарбамоил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(бензгидрилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
50 [3-[бензил(3-трифторметилбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,
[3-(бензгидрилкарбамоил)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил] уксусную кислоту,

кислоту,
 [3-(4-фторбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную
 кислоту,
 5 (3-{бензил[2-(3-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил)уксусную кислоту,
 [3-(бензилизопропилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]
 уксусную кислоту,
 {3-[бензил(3,5-дифторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}
 10 уксусную кислоту,
 (3-{бензил[2-(2-фторфенил)этил]карбамоил}-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил)уксусную кислоту,
 {3-[бензил(2-трифторметилбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}
 уксусную кислоту,
 15 {3-[бензил(4-фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}
 уксусную кислоту,
 [3-(1H,3H-бензо[d,e]изохинолин-2-карбонил)-3-метил-1,2,3,4-
 тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,
 20 {3-[бензил(2,5-дифторбензил)карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}
 уксусную кислоту,
 {3-[бензил(3-фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}
 уксусную кислоту,
 {3-метил-3-[(R)-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамоил]-1,2,3,4-
 25 тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусную кислоту,
 {3-[бензил-(3,5-дифторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил}уксусную кислоту,
 [3-(бензилметилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную
 30 кислоту,
 (3-{бензил[2-(4-хлорфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-
 ил)уксусную кислоту,
 (3-{бензил[2-(4-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-
 тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
 35 [8-хлор-3-(2,2-дифенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную
 кислоту,
 {3-[бензил(3-трифторметилбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-
 тетрагидрокарбазол-9-ил} уксусную кислоту,
 40 [3-(4-бензгидрилпиперазин-1-карбонил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]
 уксусную кислоту,
 {3-[бензил(4-хлор-2-фторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-
 тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусную кислоту,
 [3-(бензгидрилкарбамоил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную
 45 кислоту,
 [3-(2,3-дигидроиндол-1-карбонил)-3-пропил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]
 уксусную кислоту,
 (3-{бензил[2-(3-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-
 50 тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
 (3-{бензил[2-(2,6-дихлорфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-
 тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,
 {3-[бензил(2-трифторметилбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-

тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусную кислоту,

{3-[бензил(2,5-дифторбензил)карбамоил]-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил}уксусную кислоту,

[8-хлор-3-(индан-2-илкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

(3-{бензил[2-(2-фторфенил)этил]карбамоил}-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)уксусную кислоту,

[6-фтор-3-((R)-1-фенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[6-фтор-3-((R)-1-фенилэтилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(бензилцианометилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

[3-(2,3-дихлорбензилкарбамоил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту, и

[7-метил-3-(метилфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил]уксусную кислоту,

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении рецептора CRTH2, включающая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция по п.11 для применения в качестве лекарственного средства, обладающего антагонистической активностью в отношении рецептора CRTH2.

13. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции, предназначенной для профилактики и/или лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей хронические и острые аллергические заболевания или иммунные нарушения, включающие аллергическую астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), дерматит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, аллергический нефрит, конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системный мастоцитоз, анафилактический шок, уртикарию, экзему, зуд, воспаление, повреждения вследствие ишемии/реперфузии, цереброваскулярные нарушения, плеврит, язвенный колит, и эозинофил-ассоциированные заболевания, такие, как синдром Чарджа-Стросса и синусит, и базофил-ассоциированные заболевания, такие, как базофильный лейкоз и базофильный лейкоцитоз.