

00 66777

UD DE
E DE
ION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 00066777 00000000 Folios 111
Fecha (AMD) 2000-09-05 16 10 50
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social PHARMACIA & UPJOHN COMPANY sociedad existente y organizada de
conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de
América

No de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de América

Departamento o Estado Michigan

Dirección 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de
América

Ciudad Kalamazoo Teléfono 1 616 8337746

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Bogota, D C Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Ruth E. TenBrink

Identificación _____

Dirección 5725 DE Avenue, East, Kalamazoo, Michigan 49004, Estados Unidos de
América

Ciudad Kalamazoo Teléfono 1 616 8337746

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "AMINOALCOXICARBAZOLES PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES DEL SNC"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 07-09-99 (31) No. Solicitud 60/152 638
US 12-05-00 60/203.771

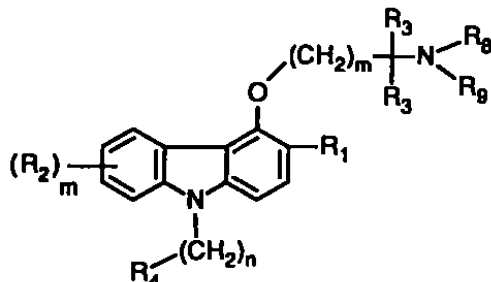
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/40 || 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona aminoalcoxi derivados del carbazol y más específicamente, proporciona compuestos de la fórmula (I)



I

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 y R_9 se describen en este documento. Estos compuestos son ligandos de la 5-HT, y son útiles para tratar enfermedades en donde se desee modular la actividad de la 5-HT.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S I C 17 109	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608 000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	
Copia certificada de la primera solicitud	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP No 10 784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO		
Radicación	80066777 00000000	Folios 111
Fecha (AMD)	2000-09-05 16 10 50	
Trámite	002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC	
Dependencia	2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

RECIBO OFICIAL DE CAJA 53,115
FECHA AGOSTO 25 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº PAGO	Vr PAGO
LLORED Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2765221	3,621,000 00

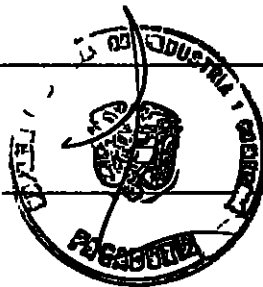
***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	\$ 608,000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____



Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995 30 días después de su ratificación.

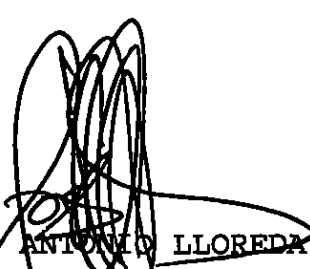
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 17 109 En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida

Atentamente,



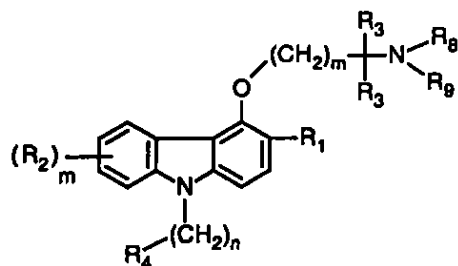
JOSE ANTONIO LLOREDA

T P No 10 784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona aminoalcoxi derivados del carbazol, y más específicamente proporciona compuestos de la fórmula (I)



I

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 y R_9 se describen en este documento. Estos compuestos son ligandos de la 5-HT, y son útiles para tratar enfermedades en donde se desee modular la actividad de la 5-HT.

AMINOALCOXICARBAZOLES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SNC

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados aminoalcoxi del carbazol, y más específicamente, proporciona compuestos de la fórmula (I) descritos a continuación en este documento. Estos compuestos son ligandos de la 5-HT y son útiles para tratar enfermedades en las cuales se desea modular la actividad de la 5-HT.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Muchas enfermedades del sistema nervioso central están influenciadas por los sistemas de neurotransmisión adrenérgica, dopaminérgica, y serotoninérgica. Por ejemplo, la serotonina ha sido implicada en varias enfermedades y condiciones que tienen su origen en el sistema nervioso central. Esto incluye las enfermedades y condiciones relacionadas al sueño, alimentación, percepción del dolor, control de la temperatura corporal, control de la presión arterial, depresión, ansiedad, esquizofrenia, y otros estados corporales. R. W. Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission* (Biología de la transmisión serotoninérgica), 221 (1982), D. J. Boullin, *Serotonin in Mental Abnormalities* (La serotonina en las anomalías mentales) 1316 (1978), J. Barchas y col., *Serotonin and Behavior* (La serotonina y la conducta) (1973). La serotonina también tiene un papel importante en los sistemas periféricos, donde se ha encontrado que actúa de mediadora en una gama de efectos contráctiles, secretorios y electrofisiológicos.

Como resultado de la amplia distribución de la serotonina dentro del cuerpo, existe un gran interés por los fármacos que afectan los sistemas serotoninérgicos. Interesan especialmente los agonistas y antagonistas específicos de los receptores, para el tratamiento de una amplia gama de trastornos que incluyen la ansiedad, depresión, hipertensión, migraña, obesidad, trastornos de compulsividad, esquizofrenia, autismo, trastornos neurodegenerativos (p.ej. enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington), y los vómitos inducidos por la quimioterapia. M. D. Gershon, y col., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine* (Las acciones periféricas de la 5-hidroxitriptamina), 246 (1989), P. R. Saxena, y col., *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15 Supplement 7 (1990).

Las clases más importantes de receptores de la serotonina (5-HT₁₋₇) contienen catorce a dieciocho receptores distintos que han sido clasificados formalmente Ver Glennon, y col , *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 1990 14 35, y D Hoyer y col *Pharmacol Rev* 1994, 46 157-203 Hay información recientemente descubierta sobre la identidad, distribución, estructura y función de los subtipos, que sugiere la posibilidad de identificar agentes nuevos y específicos para cada subtipo, que tendrían mejores perfiles terapéuticos (p ej menores efectos secundarios)

Por ejemplo, el receptor 5-HT₆ fue identificado en 1993 (Monsma y col *Mol Pharmacol* 1993 43 320-327 y Ruat M y col *Biochem Biophys Res Com* 1993 193 269-276) Hay varios antidepresivos y antipsicóticos atípicos que se unen al receptor 5-HT₆ con gran afinidad, y esta unión podría ser un factor que afecte su perfil de actividades (Roth y col *J Pharm Exp Therapeut* 1994, 268, 1403-1410, Sleight y col *Exp Opin Ther Patents* 1998, 8, 1217-1224, Bourson y col *Brit J Pharm* 1998, 125, 1562-1566, Boess y col *Mol Pharmacol* 1998, 54, 577-583, Sleight y col *Brit J Pharmacol* 1998 124, 556-562) Además, el receptor 5-HT₆ se ha vinculado a estados de estrés y ansiedad generalizadas (Yoshioka y col *Life Sciences* 1998, 17/18, 1473-1477) Estos estudios y observaciones en su conjunto sugieren que los compuestos que antagonizan el receptor de la 5-HT serían útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central

Los compuestos de la presente invención son ligandos de la 5-HT (p ej agonistas o antagonistas específicos a los receptores) Por lo tanto, son útiles para tratar enfermedades en las cuales se desea modular la actividad de la 5-HT Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de la psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno por pánico, una fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, depresión del sistema inmunológico, problema del sistema urinario inducido por estrés, una enfermedad relacionada con el estrés tal como la ansiedad, cefalea por migraña, drogadicción, trastornos por convulsiones, trastornos de la personalidad, síndrome de estrés posttraumático, alcoholismo, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del sueño, sistema gastrointestinal o cardiovascular (p ej , incontinencia de esfuerzo), trastornos neurodegenerativos, autismo, vómitos inducidos por quimioterapia, hipertensión, cefaleas en acúmulos, disfunción sexual en un mamífero (p ej un ser humano), trastorno de adicción y síndrome de abstinencia, un trastorno de adaptación, un trastorno de aprendizaje y mental asociado con la edad, anorexia nerviosa, apatía, un trastorno de déficit de atención debido a condiciones médicas generales, trastorno de déficit



de atención con hiperactividad, alteraciones de la conducta (incluyendo la agitación en condiciones asociadas con una cognición disminuida, como por ejemplo en la demencia, retraso mental o delirio), trastorno bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de cansancio crónico, trastorno de la conducta, trastorno ciclotímico, trastorno distímico, fibromialgia y otros trastornos somatoformes, un trastorno de la inhalación, un trastorno de intoxicación, trastorno del movimiento (p ej , enfermedad de Huntington o discinesia tardía), trastorno de oposición desafiante, neuropatía periférica, trastorno de estrés postraumático, trastorno de disforia premenstrual, un trastorno psicótico (trastornos breves y de larga duración, trastorno psicótico debido a condición médica, trastorno psicótico NOS), trastorno del estado de ánimo (trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar con características psicóticas), trastorno afectivo estacional, un trastorno específico del desarrollo, trastorno de agitación inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (SSRI) o síndrome de agotamiento ' poop out ' o un trastorno de tics (p ej síndrome de Tourette) Más específicamente, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de los síntomas psicóticos, afectivos, vegetativos y psicomotores de la esquizofrenia y de los efectos motores extrapiramidales secundarios de otros fármacos antipsicóticos Esta última acción permitirá utilizar dosis más elevadas de antipsicóticos y lograr así una mejor eficacia antipsicótica como resultado de la reducción de los efectos secundarios Los compuestos de esta invención también son útiles para la modulación de la conducta alimenticia y por lo tanto son útiles para tratar el exceso de peso y la morbilidad y mortalidad asociada a este exceso

REVELACION DE INFORMACION

International Publication No WO95/03296 revela compuestos de carbazol y de hapteno dibenzofurano

El resumen de International Publication No WO/9747601 revela nuevos compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de la esquizofrenia

La Solicitud de Patente Europea (European Patent Application) EP 839806 revela compuestos tricíclicos útiles para la inhibición de la liberación de ácidos grasos mediada por sPLA2 para condiciones tales como el shock séptico

La Patente de EE UU No 5,668,167 revela derivados del carbazol útiles para tratar infecciones microbianas

La Patente de EE UU No 4,503,067 revela compuestos de carbazolil-(4)-oxipropanolamina útiles para el tratamiento de enfermedades cardíacas

La Patente de EE UU No 3,932,424 revela carbazoles utiles como agentes antiviricos

La Patente de EE UU No 3,896,145 revela carbazoles utiles como agentes antiinflamatorios analgésicos y antirreumáticos

La Patente de EE UU No 3,759,948 revela derivados triciclicos del acido carboxílico y sus ésteres utiles como agentes antiinflamatorios, antipiréticos y analgesicos

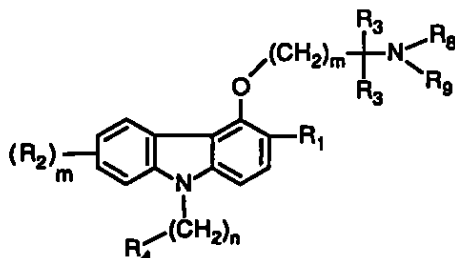
DE 4330175 revela beta carbolinas utiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil epilepsia, esquizofrenia migraña etc

El resumen de la Patente de Japón No 06228095 revela derivados del carbazol utiles para el tratamiento de la encefalopatía isquémica

El resumen de la Patente de Francia No 2516512 revela derivados pirindolindólicos útiles para el tratamiento de patologías del ritmo cardíaco

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

en donde

R₁ es

- (a) H,
- (b) halo, o
- (c) C₁₋₆ alquilo,

R₂ es

- (a) H,
- (b) halo,
- (c) -OH,
- (d) -CN
- (e) -CF₃,
- (f) -O(C₁₋₆)alquilo,

6219 2

- (g) C_{1-6} alquilo,
- (h) C_{3-6} cicloalquilo
- (i) $-NR_5R_6$,
- (j) $-CONR_5R_6$,
- (k) $-SO_2NR_5R_6$
- (l) $-COOR_7$,
- (m) $-OCF_3$, o
- (n) fenilo, opcionalmente sustituido con halo, OH, $O(C_{1-4})$ alquilo, o C_{1-6} alquilo,

cada R_3 es independientemente

- (a) H,
- (b) C_{1-6} alquilo, o
- (c) C_{3-6} cicloalquilo,

R_4 es

- (a) arilo, o
- (b) heteroarilo,

R_5 y R_6 son independientemente

- (a) H
- (b) C_{1-6} alquilo, o
- (c) C_{3-6} cicloalquilo,

R_7 es

- (a) H,
- (b) C_{1-6} alquilo, o
- (c) $(C_{1-3}$ alquil)-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con R_3

R_8 y R_9 son independientemente

- (a) H,
- (b) C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, o C_{3-6}

cicloalquilo,

- (c) C_{2-6} alqueno,
- (d) C_{3-6} cicloalquilo,
- (e) C_{2-6} alquilo sustituido con R_{10} ,
- (f) $-CHO$, siempre que solamente uno de R_8 y R_9 sea CHO , y el otro sea H,
- (g) arilo,

(h) heterociclos, unido a través del átomo de carbono al nitrógeno al cual está unido, o

(i) R_8 y R_9 juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo

heterocíclico en donde el anillo heterocíclico puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y N(Y) y en donde los átomos de carbono del anillo heterocíclico están opcionalmente substituidos con uno o dos R_{14} ,

R_{10} es

- (a) -OH
- (b) -O(C_{1-4} alquilo) opcionalmente el alquilo está substituido con OH
- (c) -O(C_{1-4} alquilo)- $NR_{11}R_{12}$,
- (d) heterociclo, o
- (e) -CO₂ R_5 ,

R_{11} y R_{12} son independientemente,

- (a) H, o
- (b) C_{1-4} alquilo,

arilo es fenilo o naftilo, opcionalmente substituido con uno o más R_{13} ,

heteroarilo es un radical de un anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que tiene uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado del grupo integrado por oxígeno, azufre, y N(X), o un radical de un anillo aromático bicíclico orto-fusionado de nueve o diez miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales está seleccionado del grupo integrado por oxígeno, azufre, y N(X), en donde los átomos de carbono del heteroarilo pueden estar substituidos con R_{13} ,

el heterociclo es un radical que es un anillo heterocíclico parcialmente saturado o no saturado de cinco, seis o siete miembros, con uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y N(Y) en donde los átomos de carbono del anillo heterocíclico pueden estar substituidos con R_{14}

X está ausente, o es H o C_{1-4} alquilo,

Y es

- (a) H,
- (b) C_{1-6} alquilo, opcionalmente substituido con arilo o heteroarilo
- (c) C_{3-6} cicloalquilo, o
- (d) C_{2-6} alquilo substituido con -OH, -O(C_{1-4} alquilo), -O(C_{1-4} alquil)- $NR_{11}R_{12}$, -CO₂ R_5 , o NHCHO, o

6219 2

(e) -OH,

 R_{13} es

(a) halo

(b) -OH,

(c) -CN,

(d) -CF₃,(e) -O(C₁₋₆)alquilo,(f) C₁₋₆ alquilo(g) C₃₋₆ cicloalquilo,(h) -NR₅R₆(i) -CONR₅R₆,(j) -SO₂NR₅R₆,(k) -COOR₇,(l) -OCF₃, o(m) fenilo, opcionalmente sustituido con halo, OH, O(C₁₋₄) alquilo, o C₁₋₆ alquilo, R_{14} es(a) C₁₋₆ alquilo,(b) C₃₋₆ cicloalquilo,(c) C₂₋₆ alquilo sustituido con -OH, -O(C₁₋₄ alquilo), -O(C₁₋₄ alquil)-NR₁₁R₁₂, o -CO₂R₅,

(d) -OH, o

(e) oxo (=O),

m es 1, 2, 3 ó 4

n es 1, 2, 3, ó 4,

C₃₋₆ cicloalquilo en cada una de las definiciones anteriores, puede estar sustituido cada uno independientemente con -OH, C₁₋₄ alquilo, u oxo (=O), y con las siguientes condiciones

(a) cuando R₄ es 4-fluorofenilo, n es 1, m es 1, cada R₃ es independientemente hidrógeno, R₈ y R₉ son independientemente -CH₂CH₃, entonces R₂ no puede ser fluoro o cloro en la posición C-6 de la fórmula I,

(b) cuando n es 1, m es 1, R₂, R₃, R₈ o R₉ son hidrógeno, R₄ es 4-tiazolilo, entonces dicho 4-tiazolilo no puede estar sustituido con 4-clorofenilo,

(c) cuando n es 1, m es 1, R₂, R₃, R₈ o R₉ son hidrógeno, entonces R₄ no es 4-piridilo,

(d) cuando n es 1, m es 1, R_2 , R_3 , R_8 o R_9 son hidrógeno, entonces R_4 no es 2-bromofenilo o 4-bromofenilo

En otro aspecto, la presente invención también proporciona

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable (la composición preferentemente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal),

un método para tratar una enfermedad o condición en un mamífero (p ej un ser humano) en donde un receptor de la 5-HT está implicado y se desea una modulación de una función de la 5-HT que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable,

un método para tratar o prevenir la ansiedad, obesidad, depresión, esquizofrenia, una enfermedad relacionada con el estrés (p ej un trastorno de ansiedad general), trastorno por pánico, una fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de estrés postraumático, depresión del sistema inmunológico, un problema con el sistema gastrointestinal o cardiovascular inducido por el estrés, trastornos de la alimentación o disfunción sexual en un mamífero (p ej un ser humano) que comprenda la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable,

un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos del sistema nervioso central tales como psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno por pánico, una fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de estrés postraumático, depresión del sistema inmunológico, problema del sistema urinario inducido por estrés, una enfermedad relacionada con el estrés tal como la ansiedad, cefalea por migraña, drogadicción, trastornos por convulsiones, trastornos de la personalidad, síndrome de estrés postraumático, alcoholismo, ataques de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos del sueño, sistema gastrointestinal o cardiovascular (p ej, incontinencia de esfuerzo), trastornos neurodegenerativos, autismo, vómitos inducidos por quimioterapia, hipertensión, cefaleas en acumulos, disfunción sexual en un mamífero (p ej un ser humano), trastorno de adicción y síndrome de abstinencia, un trastorno de adaptación, un trastorno de aprendizaje y mental asociado con la edad, anorexia nerviosa, apatía, un trastorno de déficit de atención debido a condiciones médicas generales, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, alteraciones de la conducta (incluyendo la agitación en

condiciones asociadas con una cognición disminuida, como por ejemplo en la demencia, retraso mental o delirio), trastorno bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de cansancio crónico, trastorno de la conducta, trastorno ciclotímico, trastorno distímico, fibromialgia y otros trastornos somatoformes, un trastorno de la inhalación, un trastorno de intoxicación, trastorno del movimiento (p ej enfermedad de Huntington o discinesia tardía), trastorno de oposición desafiante, neuropatía periférica, trastorno de estrés postraumático, trastorno de disforia premenstrual un trastorno psicótico (trastornos breves y de larga duración, trastorno psicótico debido a condición médica, trastorno psicótico NOS) trastorno del estado de ánimo (trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar con características psicóticas) trastorno afectivo estacional, un trastorno específico del desarrollo, trastorno de agitación, inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina (SSRI) o síndrome de agotamiento "poop out" o un trastorno de tics (p ej síndrome de Tourette), que comprende la administración, a un mamífero (p ej un ser humano) que necesite dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable,

un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable para utilizar en el diagnóstico médico o terapia (p ej para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos del sistema nervioso central relacionados con la 5-HT,

el uso de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos del sistema nervioso central relacionados con la 5-HT, tales como la obesidad depresión, esquizofrenia, una enfermedad relacionada con el estrés (p ej un trastorno de ansiedad general), trastorno por pánico, una fobia, trastorno obsesivo-compulsivo síndrome de estrés postraumático, depresión del sistema inmunológico, un problema con el sistema gastrointestinal o cardiovascular inducido por el estrés, o disfunción sexual en un mamífero (p ej un ser humano), y

un método para modular la función de receptores de la 5-HT (p ej 5-HT₆), que comprende el contacto (*in vitro* o *in vivo*) entre el receptor y una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable

La invención también proporciona nuevos intermediarios y procesos revelados en este documento que son útiles para la preparación de compuestos de fórmula I

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención generalmente se nombran de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC o CAS. Se podrían usar abreviaciones que son bien conocidas para las personas con habilidades normales en el arte (p.ej. "Ph" para fenilo, "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para hora u horas y "ta" para temperatura ambiente).

El contenido de átomos de carbono de diversos grupos que contienen hidrocarburos está indicado por un prefijo que indica el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el grupo, es decir, el prefijo C₁₋₇ indica un grupo que tiene entre el número 1 y el número "7" de átomos de carbono inclusive. Así por ejemplo, C₁₋₇alquilo se refiere a un alquilo que tiene entre uno y siete átomos de carbono, inclusive.

Los valores específicos y preferidos indicados a continuación para los radicales sustituyentes y límites se muestran como ejemplo solamente y no excluyen a otros valores definidos ni otros valores dentro de límites definidos para los radicales y sustituyentes.

Se usan las siguientes definiciones, excepto cuando se describan de otra forma.

Halo es fluoro, cloro, bromo, o yodo.

Alquilo indica tanto grupos de cadena recta como ramificados, pero cuando se haga referencia a un radical individual tal como "propilo" esto abarca solamente el radical de cadena recta, ya que un isómero de cadena ramificada tal como el "isopropilo" se nombraría específicamente. Específicamente, C₁₋₇alquil puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, o hexilo.

Alqueno indica tanto los grupos de cadena recta como los ramificados que tienen por lo menos un doble enlace.

C₃₋₆ cicloalquilo indica un cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

Específicamente,

C₃₋₆ cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Arilo indica un radical fenilo o naftilo. Opcionalmente, el arilo está sustituido con uno o más halo, OH, CN, CF₃, O(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, NR₅R₆, CONR₅R₆, SO₂NR₅R₆, COOR₇, OCF₃, o fenilo que a su vez puede estar sustituido con halo, OH, O(C₁₋₄)alquilo, o C₁₋₆alquilo. R₅ y R₆ son iguales a lo que se ha resumido anteriormente.

Heteroarilo indica un radical que es un anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo integrado por oxígeno, azufre, y N(X), o un radical que es un anillo aromático bicíclico orto-fusionado de

nueve o diez miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo integrado por oxígeno, azufre, y N(X), en donde X está ausente, es H o C₁₋₄ alquilo, en donde los átomos de carbono del heteroarilo pueden estar substituidos con uno o más halo, OH, CN, CF₃, O(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, NR₅R₆, CONR₅R₆, SO₂NR₅R₆, COOR₇, OCF₃, o fenilo que a su vez puede estar substituido con halo, OH, O(C₁₋₄) alquilo o C₁₋₆ alquilo R₅, R₆ y R₇ son iguales a lo que se ha resumido anteriormente. Los ejemplos de heteroarilo son piridilo, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, imidazol o tiazol.

Heterociclo es un radical que es un anillo heterocíclico parcialmente saturado o no saturado, de cinco, seis o siete miembros, con uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y N(Y) en donde los átomos de carbono del anillo heterocíclico están opcionalmente substituidos con R₁₄. Y y R₁₄ son iguales a lo que se ha resumido anteriormente. Los ejemplos de heterociclos son azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tromorfolinilo, 1-bencil-piperidinilo, 1-metil-piperidinilo, dioxolano, imidazolidina, oxazolidinilo, oxatolano, 4-hidroxil-1-piperidinilo, 4-etanol-1-piperazinil-, 4-etilformamida-1-piperazinil-, o 4-metil-1-piperazinilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables indican sales de adición ácida útiles para la administración de los compuestos de esta invención e incluyen clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, acetato, propionato, lactato, mesilato, maleato, malato, succinato, tartrato, ácido cítrico, 2-hidroxietil sulfonato, fumarato, sal del ácido metansulfónico y etc. Específicamente, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser maleato, sal del ácido metansulfónico y etc.

Mamífero indica humanos y animales.

Un valor específico para R₁ es H, halo, o C₁₋₆ alquilo.

Un valor específico para R₁ es H.

Un valor específico para R₂ es H, halo, -OH, -CN, -CF₃, -O(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -NR₅R₆, -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, -COOR₇, o fenilo que puede estar substituido con halo, -OH, -O(C₁₋₄) alquilo, o C₁₋₆ alquilo; en donde R₅ y R₆ son H, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo, en donde R₇ es C₁₋₆ alquilo, o (C₁₋₃ alquil)-fenilo en donde el fenilo puede estar substituido con R₂.

Un valor específico para R₂ es H, halo, o C₁₋₆ alquilo.

Un valor específico para R₂ es H, cloro, fluoro, o metilo.

Un valor específico para R₂ es H.

A valor específico para R₂ es fluoro o metilo.

Un valor específico para cada R_3 es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo

Un valor específico para cada R_3 es independientemente H

Un valor específico en donde R_8 y R_9 son independientemente H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente substituido con arilo, heteroarilo o C_{3-6} cicloalquilo), C_{2-6} alqueno, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} alquilo substituido con R_{10} , -CHO (siempre que solamente uno de R_8 y R_9 sea -CHO, y el otro sea hidrógeno), arilo, heterociclo en donde el heterociclo este unido a través de un átomo de carbono con el nitrógeno al cual esta unido o R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclico en donde el anillo heterociclico puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y N(Y) y en donde los átomos de carbono del anillo heterocíclico están opcionalmente substituidos con uno o dos R_{13} , en donde R_{10} , e Y son como se definen anteriormente, en donde cada C_{3-6} cicloalquilo está opcionalmente substituido con -OH, C_{1-4} alquilo, u oxo

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es H, C_{1-6} alquilo C_{2-4} alqueno, C_{1-6} alquilo substituido con fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente substituido con fluoro o cloro

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es C_{1-6} alquilo substituido con C_{3-6} cicloalquilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente substituido con -OH, C_{1-4} alquilo u oxo

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es C_{2-6} alquilo substituido con -OH, -O(C_{1-4} alquilo), -O(C_{1-4} alquil-OH) o -CO₂ C_{1-4} alquilo

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo en que todos pueden estar substituidos con -OH, C_{1-4} alquilo, oxo, o -CHO

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es C_{1-6} alquilo substituido con fenilo, piridilo, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, imidazol o tiazol

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es un heterociclo en donde el heterociclo está unido a través del átomo de carbono al nitrógeno al cual está unido

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es piridilmetilo, benzimidazolmetilo, o 1-bencil-piperidinilo

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es C_{2-6} alquilo substituido con azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-bencil-piperidinilo, 1-metil-piperidinilo, dioxolano, imidazolidina, oxazolidinilo,

oxatolano, 4-hidroxil-1-piperidinilo, 4-etanol-1-piperazinil-, 4-etilformamida-1-piperazinil-, o 4-metil-1-piperazinilo

Un valor específico en donde R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico en donde el anillo heterocíclico puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y N(Y), en donde Y es igual a lo que se ha definido en la aseveración 1

Un valor específico en donde R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman 4-morfolinilo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-hidroxil-1-piperidinilo, 4-etanol-1-piperazinil-, 4-etilformamida-1-piperazinil-, o 4-metil-1-piperazinilo

Un valor específico en donde R_8 y R_9 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, 1-propanol, 2-propeno, 1-pentanol 2-metil-1-propanol 2-butanol, 1-etanol, etoxil-1-etanol, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{etilo}$, 2-metoxietilo, 4-clorofenetilo, o 4-fluorofenetilo

Un valor específico en donde R_8 y R_9 son ambos átomos de hidrógeno

Un valor específico en donde R_8 es H, y R_9 es metilo

Un valor específico en donde R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman 4-metil-1-piperazinilo

Un valor específico para R_4 es arilo, o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo son como se han definido anteriormente en el presente

Un valor específico para R_4 es fenilo

Un valor específico para R_4 es piridilo, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, imidazol, tiazol-piridilo tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, imidazol o tiazol

Un valor específico para R_4 es 2-metil-1,3-tiazol-4-il, o 5-cloro-1-benzotiofen-3-ilo

Un valor específico para m es uno

Los ejemplos de la presente invención incluyen

- a) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina,
- b) N-{2-[(9-bencil-8-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina
- c) N-(2-{[8-cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi}etil)-N,N-dietilamina,
- d) N-{2-[(9-bencil-8-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina,
- e) N,N-dietil-N-(2-{[9-(4-fluorobencil)-8-metil-9H-carbazol-4-il]oxi}etil)amina,
- f) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-(2-piridinilmetil)amina,
- g) N-{2-[(9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina,
- h) 9-bencil-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-9H-carbazol,

6219 2

- i) 2-(4-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-piperazinil)-1-etanol,
- j) 3-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil} amino)-1-propanol,
- k) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-2-propen-1-amina
- l) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-3-(4-morfolinil)-1-propanamina,
- m) 5-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil} amino)-1-pentanol,
- n) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-propanamina,
- o) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-propil-1-propanamina
- p) 1-bencil-N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-4-piperidinamina,
- q) 2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil} amino)-2-metil-1-propanol
- r) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(4-clorofenetil)-1-etanamina
- s) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(ciclohexilmetil)-1-etanamina,
- t) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1-etanamina,
- u) 1-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil} amino)-2-butanol
- v) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(4-fluorofenetil)-1-etanamina,
- w) 2-[2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil} amino)etoxi]-1-etanol,
- x) (1S,2S)-2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil} amino)ciclohexanol,
- y) etil 3-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil} amino)propanoato,
- z) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}ciclobutanamina,
- aa) 2-(4-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-piperazinil) etilformamida,
- bb) N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-1-etanamina
- cc) 1-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-4-piperidinol
- dd) 9-bencil-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-9H-carbazol,
- ee) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-ciclopropilamina,
- ff) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dimetilamina,
- gg) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}formamida,
- hh) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metilamina o su sal de ácido maleico,
- ii) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina,
- jj) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-(2-metoxietil)amina,
- kk) N-etil-N-{[(1-fenil-1,2-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-il) oxi]etil}amina, o su sal de ácido maleico,
- ll) 9-bencil-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-9H-carbazol,
- mm) 9-bencil-4-[2-(1-piperidinil)etoxi]-9H-carbazol,
- nn) 9-bencil-4-[2-(1-piperazinil)etoxi]-9H-carbazol
- oo) 2-[(9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina,

6219 2

- pp) N,N-dietyl-N-(2-([8-fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)amina,
- qq) N-{2-[(9-bencil-6-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietylamina,
- rr) N-{2-[(9-bencil-6-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietylamina
- ss) N-{2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietylamina,
- tt) 2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina,
- uu) N-{2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metylamina
- vv) N,N-dietyl-N-(2-([9-(4-fluorobencil)-6-metil-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)amina,
- ww) 2-([2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil]amino)-1-etanol o su sal de acido maleico,
- xx) 2-([9-[(5-Cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina o su sal de metansulfonato,
- yy) 2-([9-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina o su sal de metansulfonato,
- zz) 2-[(9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina sal de metansulfonato,
- aaa) 2-([9-(3-bromobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico
- bbb) 2-([9-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico,
- ccc) 2-([9-(4-metilbencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico,
- ddd) 2-([9-(2-Fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico,
- eee) 2-([9-(3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico,
- fff) 2-([9-(3,5-dimetoxibencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico,
- ggg) 2-([9-(3-metilbencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico,
- hhh) 2-([9-(2-metilbencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico,
- iii) 2-[(9-bencil-6-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, o
- jjj) 2-[(9-bencil-7-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina

Los que tienen habilidades en el arte apreciarán que los compuestos de la invención pueden tener un centro quiral, y por lo tanto se pueden aislar como formas ópticamente activas o racémicas. Algunos compuestos pueden manifestar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención incluye toda forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica o estereoisomérica, o sus mezclas de un compuesto de la invención, que posea las propiedades útiles aquí descritas. La preparación de formas ópticamente activas es bien conocida en el arte (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materias primas ópticamente activas, por síntesis quiral, o por separación cromatográfica, usando por

ejemplo una fase estacionaria quiral, y determinar la actividad de la 5-HT₆ mediante los análisis estándares aquí descritos, o mediante otros análisis semejantes que son bien conocidos en el arte

Los siguientes esquemas describen la preparación de compuestos de la presente invención. Todas las materias primas se consiguen en el comercio o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en estos esquemas o mediante procedimientos que serían muy conocidos para todos los que tienen habilidades comunes en química orgánica. Las variables usadas en los esquemas son las que se han definido anteriormente o como se indica en las aseveraciones.

Como se muestra en la Figura A, las hidrazinas 3 se pueden preparar a partir de anilinas 1 disponibles en el comercio. La anilina 1 se revuelve en un medio ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA), ácido acético, o ácido sulfúrico acuoso. Se agrega un nitrito tal como nitrito de sodio, nitrito de isoamilo, o nitrito de n-butilo produciéndose una nitroso anilina 2. La nitroso anilina 2 se reduce con hidruro de litio-aluminio en éter o THF para producir la hidrazina 3. Para una discusión de métodos adicionales de preparación de 3 ver Sandler, S R, Karo, W. *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press New York, 1983, Vol I, 2nd Ed, pp 434-465. La hidrazona 4 se prepara a partir de la hidrazina 3 y ciclohexano-1,3-diona en disolventes tales como agua, alcoholes, o diclorometano. La hidrazona 4 luego se somete a tratamiento bajo las condiciones de la síntesis indólica de Fischer que usa un ácido y un disolvente tales como ácido acético, tolueno, etanol u otros, para dar el tetrahydrocarbazol 5. Alternativamente la hidrazina 3 y ciclohexano-1,3-diona se pueden hacer reaccionar bajo las condiciones indólicas de Fischer para dar directamente el tetrahydrocarbazol 5. Se presentan muchos métodos adicionales para la síntesis indólica de Fischer en Sundberg, R J, *Indoles*, Academic Press London, 1996 y en Hughes, D L. *Progress in the Fischer Indole Reaction: A Review* (Avances en la reacción indólica de Fischer: una revisión) *Org Prep Proceed Int* 1993, 25, 609-632. El nitrógeno del tetrahydrocarbazol 5 se alquila mediante métodos bien conocidos por los peritos en el arte. Por ejemplo, el tratamiento del tetrahydrocarbazol 5 con una base tal como el hidruro de sodio, seguido de un haluro de alquilo tal como el cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, proporciona el bencil-tetrahydrocarbazol 6.

El tratamiento del compuesto 6 en un solo paso mediante níquel Raney sobre Pd/carbón en disolventes tales como cumeno, mesitileno, 1,2,3-trimetilbenceno, 1,2,4-trimetilbenceno, decalina, carbitol, o difenil-éter a temperaturas entre 130-270 °C proporciona el fenol 9 directamente. Alternativamente, primero se trata el bencil

tetrahidrocarbazol 6 con un haluro de cobre (II), preferentemente CuCl_2 o CuBr_2 , en disolventes tales como DMF, acetonitrilo, EtOAc, cloroformo, ácido acético, o ácido acético/agua a temperaturas entre 50 y 120 °C para proporcionar los halo tetrahidrocarbazoles 7 y 8. Para una referencia para esta reacción, ver Matsumoto, M, Eshida, Y, Watanabe, N *Heterocycles* 1985, 23, 165-170. Un tercer método útil es el tratamiento de bencil-tetrahidrocarbazol 6 con bromuro de piridinio perbromuro o tribromuro de feniltrimetilamonio en disolventes tales como DMF, acetonitrilo o THF para dar los halo tetrahidrocarbazoles 7 y 8. Los halo tetrahidrocarbazoles 7 y 8 se pueden separar y luego tratarse individualmente en los pasos siguientes o se pueden seguir tratando en forma de mezcla hasta lograr los fenoles 9 y 10 que luego se separan en ese momento. Los halo tetrahidrocarbazoles 7 y 8 (en forma separada o conjunta) luego se tratan con cloruro de litio o bromuro de litio (se prefieren el LiCl o LiBr anhidros, pero también se pueden usar las formas hidratadas) en presencia de carbonato de litio en un disolvente tal como DMF a 110-130 °C para producir los fenoles 9 y 10.

Las Figuras B y D revelan algunas de las formas en que los fenoles 9 y 10 se pueden alquilar con diversos agentes alquilantes, y la Figura C revela transformaciones adicionales de la carbazolamina 13 para dar las alquilaminas 15, 16, y 17 directamente o después de varios pasos. El método seleccionado dependerá del tipo de amina deseada y la disponibilidad de agentes alquilantes. Para mayor claridad, la Figura C solamente muestra 13 pero el esquema de reacción se aplica igualmente bien a 14. En la Figura D, se muestra solamente el fenol 9, pero el esquema de reacción se aplica igualmente bien al fenol 10.

En la Figura B, X se refiere a un átomo de halógeno. Los fenoles 9 y 10 se alquilan con cloro- o bromo-etilamina en presencia de bases tales como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o carbonato de sodio en disolventes tales como DMF, acetonitrilo, o acetona a temperatura ambiente hasta 120 °C para dar las carbazolaminas 13 y 14 directamente. Alternativamente, los fenoles 9 y 10 se alquilan con cloro- o bromo-acetonitrilo en presencia de bases tales como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o carbonato de sodio en disolventes tales como DMF, acetonitrilo, o acetona a temperatura ambiente hasta 120 °C para dar los nitrilos 11 y 12. La reducción de los nitrilos 11 y 12 con borano en THF o complejo de borano-sulfuro de metilo en THF a temperatura ambiente hasta 80 °C proporciona las carbazolaminas 13 y 14 (R_8 y R_9 son átomos de hidrógeno). Hay otros métodos para la reducción del grupo nitrilo a una amina, que aparecen en March, J *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed, John Wiley and Sons New York 1985.

La Figura C revela una funcionalización adicional de la carbazolamina 14 mediante varios métodos. In la Figura C, Q se refiere a hidrógeno, alquilo, o arilo. Z se refiere a hidrógeno o alquilo. Uno de los métodos es la acilación mediante agentes acilantes tales como el formato de etilo, anhídrido acético, y semejantes para dar el acil-carbazol 15. La función carbonilo del acil-carbazol 15 se reduce a grupo alquilo mediante reactivos tales como el borano en THF o complejo de borano-sulfuro de metilo en THF a temperatura ambiente hasta 80 °C para dar el monoalquilamino-carbazol 16 o mediante el hidruro de litio-aluminio en disolventes etéreos para efectuar la reducción hasta monoalquilamino-carbazol 16. Un segundo método es la aminación reductiva de 14 con una cantidad equivalente de un aldehído o una cetona en presencia de agentes reductores tales como el cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en disolventes tales como diclorometano, dicloroetano, y THF entre 0 y 80 °C, o Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno en disolventes tales como metanol, etanol, o acetato de etilo para dar el monoalquilamino-carbazol 16. Un tercer método es la alquilación de la carbazol-amina 14 con haluros de alquilo o mesilatos o tosilatos en presencia de base, en disolventes tales como THF, acetonitrilo, diclorometano, DMF y semejantes mediante métodos bien conocidos para los peritos en el arte, produciéndose el monoalquilamino-carbazol 16.

Cuando se desee obtener el dialquilamino-carbazol 17 se agrega, según el método utilizado, un segundo equivalente del mismo u otro aldehído, cetona, o agente alquilante al monoalquilamino-carbazol 16 en las condiciones descritas anteriormente.

Alternativamente, se puede preparar el dialquilaminocarbazol 17 directamente a partir de 14 mediante dos equivalentes del aldehído, cetona, o agente alquilante.

La Figura D describe otro método de preparación del mono o dialquilamino-carbazol 21, en donde el fenol 9 se alquila mediante métodos bien conocidos por los peritos en el arte, para proporcionar el haluro de carbazol 18 o el carbazol-alcohol 19. En la Figura D, L se refiere al grupo eliminado, tal como un átomo halo o un grupo sulfonato. El grupo alcohol del carbazol alcohol 19 se convierte en un grupo eliminado mediante el haluro de metansulfonilo o haluro de toluensulfonilo, produciéndose el sulfonato de carbazol 20. El grupo mesilo o tosilo del sulfonato de carbazol 20 o el haluro de carbazol 18 luego queda desplazado por aminas para dar el amino carbazol 21.

Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos estándares bien conocidos en el arte, por ejemplo mezclando un compuesto de la presente invención con un ácido apropiado.

Los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden administrar en una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un excipiente adecuado. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante métodos y con excipientes que son bien conocidos en el arte. Una recopilación ampliamente reconocida de dichos métodos e ingredientes es Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington) por E W Martin (Mark Publ Co, 15a Ed, 1975). Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intraperitoneal o intramuscular), en forma tópica, oral, o rectal.

Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usarse en forma ingerible, como tabletas, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y semejantes. Dichas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos un 0.1% del compuesto activo. Evidentemente, el porcentaje en las composiciones y preparaciones se puede variar y convenientemente puede estar entre aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad del compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene un nivel de dosificación eficaz.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas, y semejantes también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como la goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina, excipientes tales como el fosfato dicálcico, un agente de desintegración tal como el almidón de maíz, el almidón de papa, ácido algínico y semejantes, un lubricante tal como el estearato de magnesio, y un agente edulcorante tal como la sucrosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como la menta, aceite de salicilato de metilo (*wintergreen*), o sabor a cereza, que se pueden agregar. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo mencionado anteriormente, un excipiente líquido tal como un aceite vegetal o polietilenglicol. Pueden estar presentes distintos materiales adicionales en forma de revestimientos o con el fin de modificar de alguna otra manera el aspecto físico de la forma sólida de dosificación unitaria. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar revestidas con gelatina, cera, goma laca o azúcar y semejantes. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sucrosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja. Está claro que cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación

unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación controlada.

Los compuestos o composiciones también se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante perfusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un surfactante no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y sus mezclas, y en aceites. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el desarrollo de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la inyección o perfusión pueden incluir soluciones acuosas o dispersiones acuosas estériles, o polvos estériles que incluyan el ingrediente activo y que estén adaptados para la preparación extemporánea de soluciones estériles para inyección o perfusión o dispersiones opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, líquida y estable bajo las condiciones de elaboración y almacenamiento. El vehículo líquido puede ser un disolvente o un medio líquido de dispersión que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y semejantes), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y sus mezclas adecuadas. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, en el caso de las dispersiones, mediante la conservación del tamaño requerido de partícula, o mediante el uso de surfactantes. Se puede prevenir la acción de microorganismos a través de diversos agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo con parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y semejantes. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, como por ejemplo, azúcares, soluciones tampón o cloruro de sodio. Se puede prolongar la absorción de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasen la absorción como por ejemplo, el monoestearato de aluminio y la gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida dentro del disolvente apropiado junto con diversos otros ingredientes indicados anteriormente, según sean requeridos, seguida de la esterilización por filtración. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos para la preparación son el secado al vacío y técnicas de liofilización, que proporcionan el ingrediente activo en polvo junto con

los demás ingredientes deseados ya presentes en las soluciones previamente esterilizadas por filtración

Para la administración tópica, los compuestos presentes se pueden aplicar en forma pura, es decir en estado líquido Sin embargo, generalmente será deseable colocarlos sobre la piel en forma de composiciones o formulaciones en combinación con un excipiente dermatológicamente aceptable que puede ser un sólido o un líquido

Los excipientes sólidos útiles incluyen los sólidos finamente divididos tales como el talco, arcilla celulosa microcristalina, sílice, alúmina y semejantes Los excipientes líquidos útiles incluyen el agua alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol en los cuales los presentes compuestos se puedan disolver o dispersar en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de surfactantes no tóxicos Se pueden agregar adyuvantes tales como fragancias y se pueden agregar agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para cada uso dado Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar mediante almohadillas absorbentes, se pueden usar para impregnar vendas y otros apósitos o rociarse sobre la superficie afectada con rociadores de tipo bomba o de tipo aerosol También se pueden emplear espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados, con excipientes líquidos para crear pastas, geles pomadas, jabones, y otras sustancias esparcibles semejantes, para colocar directamente sobre la piel del usuario

Las dosis útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar mediante la comparación de su actividad in vitro y su actividad in vivo en modelos animales Los métodos para extrapolar las dosis eficaces en ratones y otros animales a los seres humanos son conocidos en el arte, por ejemplo, ver Patente de EE UU No 4 938 949

El compuesto se administra en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, con un contenido de aproximadamente 0.05 mg hasta aproximadamente 500 mg, convenientemente de aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 250 mg, y más convenientemente, de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 150 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, como por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro, o más subdosis por día Cada subdosis puede dividirse aún más, p ej, en varias administraciones discretas a intervalos aproximadamente semejantes

Las composiciones pueden administrarse convenientemente por vía oral, sublingual, transdérmica, o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 150 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/kg, y más preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del mamífero

Para la administración parenteral los compuestos se presentan en solución acuosa en una concentración de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente el 10%, y más preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente el 7%. La solución puede tener otros ingredientes tales como emulsificantes, antioxidantes o tampones.

El régimen exacto para la administración de los compuestos y composiciones revelados aquí necesariamente depende de las necesidades del individuo a tratar, el tipo de tratamiento, y, por supuesto, el criterio del médico encargado del caso.

Por lo general, los compuestos de la invención son ligandos de la 5-HT. La capacidad de un compuesto de la invención de unirse a un receptor de la 5-HT o de actuar sobre él, o de unirse o de actuar selectivamente en algún subtipo específico de receptor se puede determinar mediante análisis *in vitro* e *in vivo* que son conocidos en el arte. En la forma utilizada en este documento, el término "unión selectiva" significa que un compuesto se une a un subtipo dado de receptor de la 5-HT con una facilidad de por lo menos 2 veces preferentemente de por lo menos 10 veces, y más preferentemente de por lo menos 50 veces en comparación con algún otro subtipo o subtipos. Los compuestos preferidos de la invención se unen selectivamente a uno o más subtipos de receptores de la 5-HT.

La capacidad de un compuesto de la invención de actuar como agonista o antagonista de un receptor de la 5-HT también se puede determinar mediante análisis *in vitro* e *in vivo* que son conocidos en el arte. La invención proporciona compuestos de fórmula I que actúan como agonistas o como antagonistas de uno o más subtipos de receptores de la 5-HT.

ANÁLISIS DE UNIÓN AL RECEPTOR 5-HT₆

Crecimiento de células y preparación de membranas

Se adquirieron células Hela con receptor 5-HT₆ humano clonado, del laboratorio del Dr. David R. Sibley en el National Institute of Health (ver Sibley, D. R., J. Neurochemistry, **66**, 47-56, 1996). Las células se cultivaron en un medio de Eagle modificado según Dulbecco, elevado en glucosa, suplementado con L-glutamina, 0.5% piruvato de sodio,

0.3% penicilina-estreptomycina, 0.025% G-418 y 5% suero bovino fetal Gibco, y luego se cosecharon en su punto de confluencia, en solución salina fría, tamponada con fosfato

Las células cosechadas intactas se lavaron una vez con solución salina fría tamponada con fosfato. Las células se centrifugaron y se resuspendieron en 100 ml de una mezcla fría de Tris 50 mM, EDTA 5 mM y EGTA 5 mM a pH 7.4. Se homogeneizaron con un generador Vir Tishear 4 ciclos de 30 segundos cada uno, en el ajuste 50. Las células homogeneizadas se centrifugaron a 700 RPM (1000 X g) durante 10 minutos y se separó el sobrenadante. El sedimento centrifugado se resuspendió en 100 ml de la solución tampón anterior y se volvió a homogeneizar por 2 ciclos. Luego las células nuevamente homogeneizadas se centrifugaron a 700 RPM (1000 X g) durante 10 minutos y se separó el sobrenadante. Los sobrenadantes combinados (200 ml) se centrifugaron a 23 000 RPM (80,000 X g) durante 1 hora en un Rotor Beckman (42.1 Ti). El sedimento de membranas se resuspendió en 50-80 ml de tampón de análisis con HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, a pH 7.4, y se almacenó en alícuotas congeladas a -70°C.

Análisis de unión al receptor 5-HT₂

En el análisis de unión con un radioligando se utilizó dietilamida de [³H]-ácido lisérgico (LSD). El análisis se efectuó en placas Wallac de 96-pocillos de muestra, mediante el agregado de 11 µl de la muestra de ensayo apropiadamente diluida (el análisis emplea 11 concentraciones seriadas para muestras analizadas en duplicado), 11 µl de radioligando, y 178 µl de una mezcla lavada de esferas SPA revestidas con WGA y membranas en solución tampón de unión. Las placas se agitaron durante unos 5 minutos y luego se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego las placas se colocaron en cassettes de recuento y se contaron en un contador de centelleo Wallac MicroBeta Trilux.

Determinación de la constante de unión (K_i)

Se distribuyeron 11 diluciones seriadas de los compuestos de ensayo en placas de ensayo, mediante la pipeta automática PE/Cetus Pro/Pette. A estas diluciones se agregaron el radioligando y la mezcla de esferas y membranas preparada como se indica anteriormente. Las cpm de unión específica se ajustaron a un modelo de unión en un solo sitio mediante GraphPad Prism versión 2.0. Los valores estimados de la Concentración Inhibitoria 50 (IC₅₀) se convirtieron en valores de K_i a través de la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y. C. y col., Biochem Pharmacol., **22**, 3099-108, 1973). Los valores de K_i obtenidos en el ensayo se indican en la Tabla 1.

TABLA 1
Datos del ensayo de unión al receptor 5-HT₆

EJEMPLO NO	K _t (nM)
1	24
2	6
3	22
4	18
5	38
6	69
7	2 6
8	398
9	62
10	20
11	23
12	184
13	43
14	40
15	394
16	148
17	164
18	356
19	311
20	37
21	72
22	81
23	32
24	85
25	40
26	47
27	138

6219 2

28	72
29	11
30	12
31	21
32	--
33	211
34	5 7
35	23
36	16
37	11
38	6 9
39	12
40	88
41	2 4
42	20
43	182
44	180
45	6 6
46	6 1
47	2 2
48	123
49	4 5
50	138
51	113
52	24
53	127
54	101
55	482
56	119
57	110
58	--
59	20

6219 2

60	
61	27
62	60

Los compuestos de la presente invención y sus preparaciones se comprenderán mejor a través de los siguientes ejemplos, que están presentados en forma de ilustración de la invención sin limitar su alcance

EJEMPLOS DE LAS EXPRESIONES PREFERIDAS

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

A una solución de 1,3-ciclohexano diona (1 99 g 17 7 mmol) en agua (55 mL) se agrega fenilhidrazina (1 92 g, 17 7 mmol) en 10 mL de agua Rápídamente se formó un sólido gomoso, que al completar el agregado se raspa con una espátula, proporcionándose un sólido Se aísla el sólido, se lava con agua, y se seca en un horno al vacío, para dar 3 0 g de un sólido café claro Después del secado, el sólido café claro se revuelve a reflujo en TFA (25 mL) durante la noche Al enfriar, el TFA se elimina al vacío y se agrega agua al residuo El sólido resultante se aísla se lava con agua, y se seca, para dar 1 82 g (55%) del compuesto del título, pf 218-220 °C, IR (desplazamiento) 3150, 3130, 3104, 3093, 3056, 2976, 2954, 2944, 1607, 1577, 1466, 1413, 1251, 1178, 755 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃) δ 2 26, 2 64, 3 00, 7 26, 7 35, 8 21, 8 74 Análisis calculado para C₁₂H₁₁NO C 77 81, H 5 99 N, 7 56 Hallado C, 77 82, H, 6 15, N, 7 54

Preparación 2 9-Bencil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se lava hidruro de sodio (60% en aceite, 0 207 g, 5 18 mmol) tres veces con hexano Se agrega DMF (3 mL), seguido de 36B en porciones Se produce una reacción moderadamente exotérmica, se agrega THF (3 mL) Después de 10 minutos, se agrega bromuro de bencilo (1 047 g, 6 12 mmol) Después de revolver por 4 h, se agrega 0 1 g de bromuro de bencilo adicional La mezcla se revuelve durante la noche y luego se eliminan los disolventes, el residuo se somete a partición entre CH₂Cl₂ y bicarbonato de sodio acuoso Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio La cromatografía en gel de sílice (150 mL) con eluyente CH₃OH/CH₂Cl₂ (1/99), seguida de una nueva cromatografía de las fracciones mezcladas con uso de EtOAc-hexano (30/70), produjo 1 023 g (79%) del compuesto del título, pf 157 0-157 5 °C IR (desplazamiento) 2940, 1636, 1610, 1530, 1484, 1464, 1445, 1399, 1357, 1187, 1133, 749, 742, 731, 698 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃) δ 2 23, 2 60, 2 88, 5 34, 7 03, 7 2-7 3 8 30 Análisis calculado para C₁₉H₁₇NO C 82 88 H 6 22, N, 5 09 Hallado C, 82 51, H, 6 21, N, 5 13

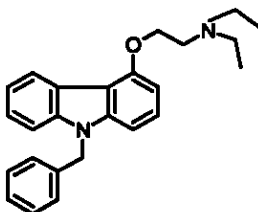
Preparación 3 9-Bencil-9H-carbazol-4-ol

A una mezcla de 9-bencil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (3 89 g, 14 13 mmol), THF (20 mL) en THF (20 mL) y DMF (15 mL) se agrega bromhidrato de piridinio perbromuro (5 42 g, 16 96 mmol) en solución en DMF (5 mL) Después de revolver por 5 h a temperatura ambiente, la cromatografía en capa delgada (TLC) (EtOAc/hexano, 20/80)

6219 2

indicó que casi no se habia producido reacción, de manera que la mezcla se revuelve a 70 °C por 4 h y luego se deja enfriar (y se revuelve durante el resto de la noche) Luego se eliminan los disolventes y el residuo se somete a partición entre Et₂O y salmuera, Na₂S₂O₃ diluido y salmuera La capa acuosa se elimina y se agrega CH₂Cl₂ a la capa orgánica (desde la cual habian empezado a precipitar sólidos) Las capas organicas se secan sobre MgSO₄ y se llevan a sequedad Sin ninguna purificación adicional, se revuelve el producto impuro con LiBr (2.67 g, 31 mmol) y Li₂CO₃ (2.07 g, 28 mmol) en DMF (50 mL) a 100 °C por 45 min, y luego a reflujo por 3 h Después de enfriar se elimina el disolvente y el residuo se somete a partición entre CH₂Cl₂ y agua Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (250 mL) con eluyente EtOAc/heptano (15/85)/CH₂Cl₂ (6/1) para producir 2.78 g de solido, pf 119-121.5 °C, IR (desplazamiento) 3353, 1602, 1485, 1458, 1337, 1328, 1279, 1230, 1138, 1104, 780, 748, 735, 714, 700 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.32, 5.50, 6.60, 6.97, 7.14, 7.26, 7.3-7.4, 8.33 Análisis calculado para C₁₉H₁₅NO C, 83.49, H, 5.53, N, 5.12 Hallado C, 82.35, H, 5.51, N, 5.06

Ejemplo 1 N-{2-[(9-Bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-diethylamina



Una mezcla de 9-bencil-9H-carbazol-4-ol (0.0305 g, 0.1116 mmol), carbonato de potasio (0.0308 g, 0.2232 mmol), y DMF (1.0 mL) se revuelve a 100 °C Se agrega en alícuotas clorhidrato de dietilaminoetil cloruro (0.0230 g, 0.1339 mmol) durante 40 min Después de 2.3 h, se agrega una cantidad adicional de 0.032 g de carbonato de potasio y 0.023 g de clorhidrato de dietilaminoetil cloruro La mezcla se revuelve durante la noche y después se elimina el disolvente, el residuo se somete a partición entre CH₂Cl₂ y bicarbonato de sodio acuoso Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio La cromatografía en gel de sílice (15 mL) con eluyente acetona/hexano (20/80) produjo 0.0382 g del compuesto del título en forma de un sólido pf 79-80.5 °C, IR (desplazamiento) 2965, 1581, 1457, 1439, 1356, 1342, 1333, 1268, 1147, 1112, 1053, 782, 750, 729, 713 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14, 2.75, 3.13, 4.36, 5.50, 6.71, 6.98, 7.12, 7.2-7.4, 8.38 Análisis

6219 2

calculado para $C_{25}H_{28}N_2O$ C, 80.61, H, 7.58, N, 7.52 Hallado C, 79.90, H, 7.52, N, 7.43

Preparación 4 8-Cloro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega en porciones clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina (1.6885 g, 0.0094 mol) a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (1.0316 g, 0.0092 mol) en agua (17.4 mL). La mezcla se revuelve durante tres días a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con agua y se secan al vacío a 50 °C por 30 min y luego durante la noche a temperatura ambiente para producir la hidrazona. Luego la hidrazona se calienta a reflujo en ácido trifluoroacético (9 mL). Después de revolver durante la noche, la mezcla se enfría y luego se somete a partición entre agua helada y diclorometano. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio acuoso y la capa acuosa se retrolava con diclorometano. Luego las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta obtenerse una espuma. El producto se precipita de la espuma mediante el agregado de diclorometano, metanol y acetona. Después de filtrar los sólidos, se concentra el filtrado hasta obtenerse una espuma y nuevamente se precipita más producto con acetona/diclorometano (2/98). Los sólidos se separan por filtración y el filtrado se somete a cromatografía en gel de sílice (150 mL) con eluyente acetona/diclorometano (2/98 y 4/96) para producir el producto. Se combinan todos los sólidos y se recrystalizan con diclorometano/metanol/hexano para producir 0.3724 g (18%) de una producción inicial y 0.1092 g (5%) de una segunda producción del compuesto del título, $pf > 247$ °C. MS (ESI-) para $C_{12}H_{10}ClNO$ m/z 217.9 (M-H), IR (desplazamiento) 3155, 3142, 3105, 3080, 2943, 1633, 1613, 1473, 1174, 1139, 1071, 1015, 858, 791, 744 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28, 2.61, 3.03, 7.22, 8.11, 8.60. Análisis calculado para $C_{12}H_{10}ClNO$ C, 65.61, H, 4.59, N, 6.38. Hallado C, 65.48, H, 4.62, N, 6.38.

Preparación 5 9-Bencil-8-cloro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 8-cloro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona (0.2019 g, 0.92 mmol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0.0275 g, 0.68 mmol), en DMF (1 mL) y después de revolver durante 22 min se agrega bromuro de bencilo (0.13 mL, 0.0011 mol). Quedaba material inicial después de 30 min, de manera que se agregaron cantidades adicionales de NaH (0.0140 g, 0.35 mmol) y DMF (1 mL) y la mezcla se revolvió durante la noche. La mezcla luego se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Los sólidos

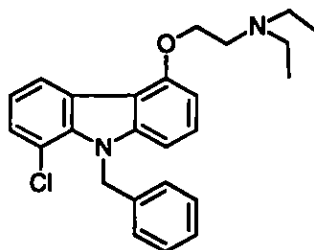
6219 2

resultantes se recristalizan con 30% acetato de etilo/hexano y diclorometano para producir 0 1942 g (68%) del compuesto del título, pf 161-162 °C MS (ESI+) para $C_{19}H_{16}ClNO$ m/z 310 1 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 1644, 1605, 1538, 1484, 1462, 1447, 1425, 1357, 1188, 1106, 793, 784, 737 725 699 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 22 2 59 2 85, 5 82, 6 95, 7 18 7 28 8 28 Análisis calculado para $C_{19}H_{16}ClNO$ C, 73 66, H, 5 20, N, 4 52 Hallado C 73 41, H, 5 17, N, 4 57

Preparación 6 9-Bencil-8-cloro-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 1856 g, 0 58 mmol) a una solución de 9-bencil-8-cloro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona en THF (0 7 mL) y DMF (0 5 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 5 5 h, el THF se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera Las capas orgánicas combinadas se lavan con sulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida con producción de un residuo Una mezcla del residuo resultante, bromuro de litio (0 0940 g, 0 0011 mol), carbonato de litio (0 0772 g 0 0010 mol) y DMF (2 mL) se calienta a 120 °C por dos horas Luego el DMF se elimina bajo vacío elevado y el residuo se somete a partición entre diclorometano y agua Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (80 mL) con eluyente 15% acetato de etilo en heptano/diclorometano (6 1) con producción de 0 1060 g (72%) del compuesto del título pf 163-165 5 °C, MS (ESI-) para $C_{19}H_{14}ClNO$ m/z 306 1 ($M-H$), IR (desplazamiento) 3537, 1632, 1587, 1452, 1417, 1351, 1339, 1311, 1268, 1208, 1112, 1073, 789, 734, 729 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 42, 5 98, 6 59, 6 93, 7 09, 7 15-7 28, 7 36, 8 29 Análisis calculado para $C_{19}H_{14}ClNO$ C, 74 15 H 4 59 N, 4 55 Hallado C, 73 22, H, 4 53, N, 4 62

Ejemplo 2 N-{2-[(9-Bencil-8-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina



Se calientan 9-bencil-8-cloro-9H-carbazol-4-ol (0 0826 g 0 27mmol) clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0719 g 0 42 mmol), carbonato de potasio (0 1157 g, 0 84 mmol), yoduro de sodio (0 0031 g, 0 021 mmol) y DMF (1 mL) a 85 °C por 4 h. Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (30 mL) con eluyente metanol /diclorometano (1/99 a 2/98 a 4/96) para producir 0 0675 g (62%) del compuesto del título. *mp* 73 5-75 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{27}ClN_2O$ m/z 407 3 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 2966, 1588, 1499, 1454, 1413, 1355, 1337, 1266, 1124, 1027, 789 732, 727 717, 697 cm^{-1} , ¹H NMR (CDCl₃) δ 1 13, 2 72, 3 10, 4 33, 5 99, 6 71, 6 96, 7 10, 7 15-7 26, 7 33, 8 33. Análisis calculado para $C_{25}H_{27}ClN_2O$ C, 73 79, H, 6 69, N, 6 88. Hallado C, 73 47 H, 6 81, N, 6 76.

Preparación 7 8-Cloro-9-(4-fluorobencil)-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 8-cloro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 1973 g, 0 90 mmol) a un lodo de NaH lavado en pentano (0 0286 g, 0 72 mmol) en DMF (1 mL) y, después de revolver por 22 min, se agrega bromuro p-fluorobencilo (0 14 mL, 0 0011 mol). Como quedaba material inicial después de 30 min se agrega una cantidad adicional de NaH (0 0166 g, 0 42 mmol) y DMF (1 8 mL). La mezcla se revuelve por 1 h, y en ese momento la mezcla se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Los sólidos resultantes se recrystalizan con 30% acetato de etilo/hexano y diclorometano para producir 0 2088 g (71%) del compuesto del título, *mp* 166-166 5 °C, MS (ESI+) para $C_{19}H_{15}ClFNO$ m/z 328 1 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 1639, 1607, 1510 1485, 1449, 1426, 1413, 1226, 1189, 1157, 1108 1095, 830, 790, 734 cm^{-1} , ¹H NMR (CDCl₃) δ 2 22, 2 59, 2 84, 5 78,

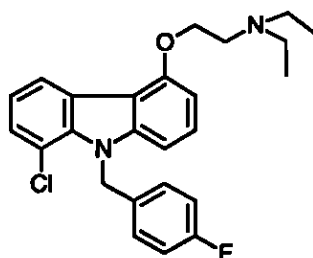
6219 2

6 97, 7 19, 8 27 Análisis calculado para $C_{19}H_{13}ClFNO$ C, 69 62, H, 4 61, N, 4 27

Hallado C, 69 44, H, 4 55, N, 4 34

Preparación 8 8-Cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 1988 g, 0 62 mmol) a una solución de 8-cloro-9-(4-fluorobencil)-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona en THF (0 7 mL) y DMF (0 5 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C. Después de revolver por 5 5 h, se elimina el THF bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavan con sulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida con producción de un residuo. Una mezcla del residuo resultante bromuro de litio (0 0976 g, 0 0011 mol), carbonato de litio (0 0762 g, 0 0010 mol) y DMF (2 mL) se calienta a 120 °C por dos horas. Luego se elimina el DMF bajo vacío elevado y el residuo se somete a partición entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (80 mL) con eluyente 15% acetato de etilo en heptano/diclorometano (6 1) para producir 0 1199 g (72%) del compuesto del título, pf 142-145 °C, MS (ESI-) para $C_{19}H_{13}ClFNO$ m/z 324 1 (M-H), IR (desplazamiento) 3521, 1591, 1508, 1457, 1416, 1351, 1337, 1311, 1269, 1226, 1218, 1110, 852, 791, 736 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 38, 5 94, 6 60, 6 93, 7 06, 7 18, 7 26 7 36 8 29. Análisis calculado para $C_{19}H_{13}ClFNO$ C 70 05 H 4 02 N 4 30. Hallado C, 69 26 H 4 05 N 4 20.

Ejemplo 3 N-(2-([8-Cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)-N,N-dietilamina

Se calientan 8-cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol (0 1038 g, 0 32mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0831 g, 0 48 mmol), carbonato de potasio (0 1248 g, 0 90 mmol), yoduro de sodio (0 0037 g, 0 025 mmol) y DMF (1 mL) a 85 °C por 5 5 h.

6219 2

Después de enfriarse la mezcla se somete a partición entre agua y éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99, 2/98 y 4/96) para producir 0.0741 g (55%) del compuesto del título, *mp* 104.5-105.5 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{26}ClFN_2O$ m/z 425.1 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 2966, 2932, 1590, 1506, 1455, 1414, 1354, 1334, 1270, 1221, 1157, 1124, 822, 791, 734 cm^{-1} , ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19, 2.82, 3.20, 4.43, 5.95, 6.73, 6.94, 7.04, 7.16, 7.36, 8.30. Análisis calculado para $C_{25}H_{26}ClFN_2O$: C, 70.66; H, 6.17; N, 6.59. Hallado: C, 70.30; H, 6.13; N, 6.54.

Preparación 9 8-Metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega clorhidrato de o-tolilhidrazina (1.3957 g, 0.0091 mol) en porciones a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (1.0113 g, 0.0090 mol) en agua (17.5 mL). La mezcla se revuelve durante la noche a temperatura ambiente. El lodo resultante se filtra, se lava con agua y se seca al vacío a 50 °C por 30 min y luego durante la noche a temperatura ambiente para producir la hidrazona. Luego la hidrazona se calienta a reflujo en ácido trifluoroacético (9 mL). Después de revolver por 3 h, la mezcla se enfría y luego se somete a partición entre agua helada y diclorometano. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio acuoso y la capa acuosa se retrolava con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas luego se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir una espuma. El producto se precipita a partir de la espuma mediante el agregado de metanol/diclorometano (2/98). Después de separar los sólidos por filtración, se concentra el filtrado y se vuelve a precipitar más producto con metanol/diclorometano (2/98). Estos sólidos se separan por filtración y el filtrado se somete a cromatografía en gel de sílice (150 mL) con eluyente acetona/diclorometano (2/98, 4/96 y 8/92) para generar el producto. Se combinan todos los sólidos y se recristalizan con diclorometano, metanol y hexano para producir 0.3550 g (20%) en la primera cosecha y 0.1261 g (7%) en la segunda cosecha del compuesto del título, *mp* >247 °C, MS (ESI-) para $C_{13}H_{13}NO$ m/z 198.0 (M-H)⁻, IR (desplazamiento) 3187, 3159, 3088, 2940, 1612, 1475, 1454, 1410, 1216, 1183, 1140, 1068, 1013, 791, 756 cm^{-1} , ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.26, 2.50, 2.60, 3.00, 7.04, 7.17, 8.06, 8.39. Análisis calculado para $C_{13}H_{13}NO$: C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03. Hallado: C, 78.05; H, 6.61; N, 7.05.

Preparación 10 9-Bencil-8-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

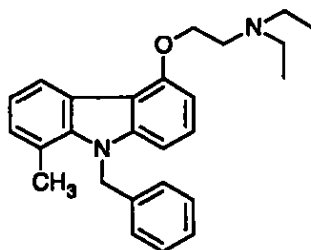
Se agrega 8-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 1967 g, 0 99 mmol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 0485 g, 0 0012 mol), en DMF (2 mL), y después de revolver por 30 min, se agrega bromuro de bencilo (0 14 mL 0 0012 mol) Después de 3 h todavía quedaba material inicial así que se agrega una cantidad adicional de bromuro de bencilo (0 015 mL 0 013 mmol) y la mezcla se revuelve durante la noche a temperatura ambiente La mezcla luego se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad Los sólidos resultantes se recristalizan con acetato de etilo/hexano/diclorometano para producir 0 2076 g (73%) del compuesto del título pf 165-166 °C MS (ESI+) para $C_{20}H_{19}NO$ m/z 290 2 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 2940 1637, 1599, 1538, 1494, 1462, 1447 1416, 1357, 1322, 1121, 787, 752, 727, 697 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 21, 2 51 2 59, 2 82 5 58 6 89, 6 95, 7 16, 7 29, 8 23 Análisis calculado para $C_{20}H_{19}NO$ C, 83 01 H, 6 62, N, 4 84 Hallado C 82 53, H, 6 62, N, 4 86

Preparación 11

9-Bencil-8-metil-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 2032 g, 0 64 mmol) a una mezcla de 9-bencil-8-metil-1 2 3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona en THF (0 7 mL) y DMF (0 5 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 8 h, se elimina el THF bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera Las capas orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida con producción de un residuo Una mezcla del residuo resultante, bromuro de litio (0 1005 g, 0 0012 mol), carbonato de litio (0 0768 g, 0 0010 mol) y DMF (2 mL) se calienta a 120 °C por dos horas El DMF se elimina bajo vacío elevado y el residuo se somete a partición entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (75 mL) con eluyente acetato de etilo/heptano (10/90) con producción de 0 0888 g (59%) del compuesto del título Luego el producto se recristaliza con acetato de etilo/hexano, MS (ESI+) para $C_{20}H_{17}NO$ m/z 288 1 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 3537, 1587, 1492, 1451, 1351, 1338, 1315, 1271, 1236, 1205, 963, 792, 745, 729, 720 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 64, 5 32, 5 76, 6 58, 6 88, 7 02, 7 15-7 26, 8 24 Análisis calculado para $C_{20}H_{17}NO$ C, 83 59, H, 5 96, N, 4 87 Hallado C, 80 86, H, 5 73, N, 4 72

Ejemplo 4 N-{2-[(9-Bencil-8-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina



Se calientan 9-bencil-8-metil-9H-carbazol-4-ol (0 0566 g, 0 20 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0505 g, 0 29 mmol), carbonato de potasio (0 0922 g, 0 67 mmol), yoduro de sodio (0 0029 g, 0 019 mmol) y DMF (1 mL) a 85 °C por 4 h. Después de haberse enfriado la mezcla, se somete a partición entre agua y éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (15 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99 a 2/98 a 4/96) produciéndose 0 0248 g (32%) del compuesto del título, MS (ESI+) para $C_{26}H_{30}N_2O$ m/z 387 2 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 2966, 1585, 1497, 1449, 1353, 1336, 1268, 1251, 1140, 1106, 1069, 791, 743, 725, 715 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1 18, 2 64, 2 81, 3 20, 4 41, 5 77, 6 69, 6 91, 6 99 7 13, 7 22-7 33, 8 28. Análisis calculado para $C_{26}H_{30}N_2O$ C, 80 79, H, 7 82, N, 7 25. Hallado C, 79 00, H, 7 76, N, 7 10.

Preparación 12 9-(4-Fluorobencil)-8-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 8-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 1967 g, 0 99 mmol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 0449 g, 0 0011 mol), en DMF (2 mL). Después de revolver por 30 min, se agrega bromuro de p-fluorobencilo (0 15 mL, 0 0012 mol). Después de 3 h todavía hay presente material inicial, así que se agrega una cantidad adicional de bromuro de p-fluorobencilo (0 015 mL, 0 12 mmol) y la mezcla se revuelve durante la noche. La mezcla luego se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Los sólidos resultantes se someten a cromatografía en gel de sílice (75 mL) con eluyente metanol/diclorometano (2/98). Las fracciones impuras se vuelven a someter a cromatografía en gel de sílice (60 mL) con eluyente metanol/diclorometano (2/98). Se combinan las fracciones puras y se recrystalizan con acetato de etilo/hexano/diclorometano produciéndose 0 1021 g (34%) del compuesto del título, pf 154-155 °C, MS (ESI+) para

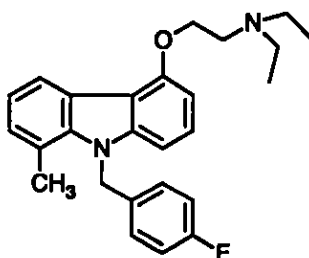
6219 2

$C_{20}H_{18}FNO$ m/z 308 2 ($M+H$)⁺ IR (desplazamiento) 1635, 1602, 1539, 1510 1462, 1449, 1414, 1226, 1159, 835, 826, 801, 786, 756 747 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 21, 2 51, 2 59, 2 81, 5 55, 6 87, 6 98, 7 17, 8 23 Análisis calculado para $C_{20}H_{18}FNO$ C, 78 15, H, 5 90, N, 4 56 Hallado C, 77 72, H, 5 95, N, 4 64

Preparación 13 9-(4-Fluorobencil)-8-metil-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 0800 g, 0 25 mmol) a una solución de 9-(4-fluorobencil)-8-metil-1 2 3 9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona en THF (0 4 mL) y DMF (0 3 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 8 h, el THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera Las capas orgánicas combinadas se lavan con sulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida, con producción de un residuo Se calienta una mezcla del residuo resultante, bromuro de litio (0 0391 g, 0 45 mmol), carbonato de litio (0 0358 g, 0 48 mmol) y DMF (1 2 mL) a 120 °C por dos horas Luego el DMF se elimina a vacío elevado y el residuo se somete a partición entre diclorometano y agua Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (30 mL) con eluyente acetato de etilo/heptano (10/90), produciéndose 0 0321 g (52%) del compuesto del título MS (ESI+) para $C_{20}H_{16}FNO$ m/z 306 1 ($M+H$)⁺ IR (desplazamiento) 3545, 1588, 1508, 1453, 1408, 1336, 1316, 1269, 1234, 1227, 1203, 819, 791, 743, 720 cm^{-1} ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 63 5 36, 5 72, 6 58, 6 85, 6 96, 7 15-7 22, 8 25 Análisis calculado para $C_{20}H_{16}FNO$ C, 78 67, H, 5 28, N, 4 59 Hallado C, 74 98, H, 5 05, N, 4 37

Ejemplo 5 N,N-Dietil-N-(2-([9-(4-fluorobencil)-8-metil-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)amina



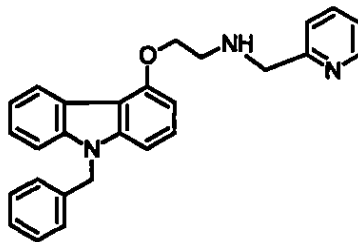
6219 2

Se calientan 9-(4-fluorobencil)-8-metil-9H-carbazol-4-ol (0 0176 g 0 058mmol) clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0144 g, 0 084 mmol), carbonato de potasio (0 0332 g, 0 24 mmol), yoduro de sodio (0 0008 g, 0 0053 mmol) y DMF (1 mL) a 85 °C por 4 h. Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa también se lava con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (10 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99 y 2/98), produciéndose 0 0148 g (55%) del compuesto del título, MS (ESI+) para $C_{26}H_{29}FN_2O$ m/z 405 2 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1 23, 2 65, 2 88, 3 26, 4 47, 5 75, 6 73, 6 95 7 15, 7 33, 8 29. Análisis calculado para $C_{26}H_{29}FN_2O$ C, 77 20 H, 7 22, N 6 93. Hallado C 73 47, H 7 06, N, 6 53.

Preparación 14 9-Bencil-4-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol

A una mezcla de 9-bencil-9H-carbazol-4-ol (2 46 g, 9 00 mmol) carbonato de potasio (5 11 g, 27 0 mmol), y DMF (10 mL) se agrega dibromoetano (3 90 mL, 45 0 mmol). La mezcla se revuelve a 80 °C por 4 5 h y luego se deja enfriar y se revuelve durante el resto de la noche. La mezcla luego se revuelve a 85 °C, después de unas 2 h, se agrega una cantidad adicional de 1 0 mL de dibromoetano. Después de 5 5 h, la mezcla se enfría y se eliminan el disolvente y el exceso de dibromoetano, al vacío. El residuo se somete a partición entre Et₂O, agua, y salmuera. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se llevan a sequedad. Se somete a cromatografía en gel de sílice (250 mL) con eluyente EtOAc/heptano (10/90 a 20/80), produciéndose 1 80 g (53%) después de la cristalización con CH₂Cl₂/hexano, IR (desplazamiento) 1583, 1458, 1446, 1342, 1333, 1281, 1270, 1245, 1154, 1147, 1114, 783, 753, 734, 719 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃) δ 3 87, 4 58, 5 51, 6 66, 7 02, 7 12, 7 2-7 4, 8 43. Análisis calculado para $C_{21}H_{18}BrNO$ C, 66 33, H, 4 77, N, 3 68, Br, 21 01. Hallado C, 66 30, H, 4 76, N, 3 62.

Ejemplo 6 N-{2-[(9-Bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-(2-piridinilmetil)amina



Una mezcla de 9-bencil-4-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol (0 0622 g, 0 1635 mmol), diisopropiletilamina (0 0211 g, 0 1635 mmol), 2-(2-amino)metilpiridina (0 0531 g, 0 4907 mmol) y DMF (0 5 mL) se revuelve a 100 °C por 30 min. Después de enfriar, se elimina el disolvente, y el residuo se somete a partición entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, la cromatografía en gel de sílice (40 mL) con eluyente $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2/98) produjo 0 0539 g (81%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 1586, 1457, 1342, 1269 1237, 1153, 1145, 1118, 1047, 782, 776, 753, 745 718 710 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 3 32 4 13 4 44 5 51, 6 70, 6 99 7 12, 7 2-7 4, 7 66, 8 39, 8 60. Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ C, 79 58, H, 6 18, N, 10 31. Hallado C, 79 66, H 6 41 N, 10 28.

Preparación 15 8-Fluoro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega clorhidrato de 2-fluorofenilhidrazina (4 74 g, 0 0291 mol) en porciones a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (3 20 g, 0 0285 mol) en agua (60 mL). La mezcla se revuelve durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se separan por filtración, se lavan con agua y después con una cantidad pequeña de hexano, y se secan al vacío a 50 °C por 40 min y luego durante la noche a temperatura ambiente, produciéndose la hidrazona. La hidrazona, ácido p-toluensulfónico monohidratado (5 8557 g 0 031 mol) y trimetilbenceno (43 mL) se calientan a 160 °C por 52 min. Después de enfriar la mezcla se somete a partición entre agua y diclorometano. La capa acuosa también se lava una vez con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio acuoso, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un residuo. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (400 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (20/80, 40/60 y 60/40), produciéndose 0 8221 g (15%) del compuesto del título, pf 225-226 °C, MS (ESI-) para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}$ 202 0 (M-H), IR (desplazamiento) 3117, 3078, 3049, 3015, 2952, 2867, 1615, 1475, 1235, 1219, 1184, 1143, 864, 786, 735 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 2 27 2 61, 3 02, 6 95, 7 16, 7 97, 8 82. Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}$ C, 70 93, H, 4 96, N, 6 89. Hallado C, 71 40, H, 5 00, N, 6 92.

Preparación 16 9-Bencil-8-fluoro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 8-fluoro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (2 23 g 0 011 mol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 59 g, 0 015 mol) en DMF (18 mL) y después de revolver por 20 min, se agrega bromuro de bencilo (1 7 mL, 0 014 mol). La mezcla se revuelve por 1 h y luego la mezcla se somete a partición entre agua y acetato de etilo. Las

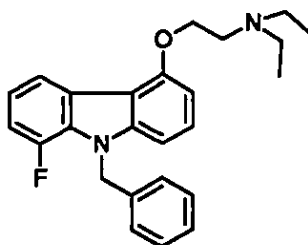
capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99). Luego los sólidos se recrystalizan con acetato de etilo/diclorometano/hexano produciéndose 2.25 g (70%) del compuesto del título, *mp* 183-184 °C. MS (ESI-) para $C_{19}H_{16}FNO$ m/z 292.1 (M-H), IR (desplazamiento) 1639, 1631, 1495, 1459, 1434, 1359, 1246, 1219, 1193, 1125, 798, 789, 736, 730, 698 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl₃) δ 2.23, 2.58, 2.87, 5.51, 6.92, 7.03, 7.16, 7.29, 8.07. Análisis calculado para $C_{19}H_{16}FNO$: C, 77.80; H, 5.50; N, 4.78. Hallado: C, 77.58; H, 5.59; N, 4.79.

Preparación 17 9-Bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (2.9945 g, 0.0094 mol) a una mezcla de 9-bencil-8-fluoro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (2.1145 g, 0.0072 mol) en THF (22 mL) y DMF (16 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C. Después de revolver por 5.5 h, el THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre acetato de etilo y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida produciéndose un residuo. El residuo se recrystaliza con acetato de etilo/heptano y los sólidos resultantes se combinan con bromuro de litio (1.1338 g, 0.013 mol), carbonato de litio (0.8831 g, 0.012 mol), y DMF (24 mL) y se calientan hasta 120 °C. Después de 1.5 h, la mezcla se somete a partición entre acetato de etilo y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera diluida y luego se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (150 mL) con eluyente diclorometano (100), produciéndose 1.0857 g (52%) del compuesto del título, *mp* 155-156 °C, MS (ESI-) para $C_{19}H_{14}FNO$ m/z 290.1 (M-H), IR (desplazamiento) 3524, 1581, 1498, 1456, 1432, 1343, 1318, 1272, 1239, 1134, 966, 790, 731, 714, 698 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl₃) δ 5.33, 5.69, 6.59, 6.98, 7.14, 7.25, 8.10. Análisis calculado para $C_{19}H_{14}FNO$: C, 78.33; H, 4.84; N, 4.81. Hallado: C, 77.67; H, 4.90; N, 4.71.

6219 2

Ejemplo 7 N-{2-[(9-Bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-diethylamina



Se calientan 9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-ol (0 0273 g, 0 0940 mmol), clorhidrato de 2-diethylaminoetilcloruro (0 0237 g, 0 14 mmol) carbonato de potasio (0 0396 g 0 29 mmol), yoduro de sodio (0 0013 g, 0 0087 mmol) y DMF (1 mL) a 80 °C por 3 h. Despues de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (20 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99 a 2/98 a 3/97), produciéndose 0 0206 g (56%) del compuesto del titulo, pf 60-60 5 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{27}FN_2O$ m/z 391 3 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1 17, 2 79, 3 17, 4 39 5 53, 6 73, 7 02, 7 13, 7 25, 7 38, 8 15. Análisis calculado para $C_{25}H_{27}FN_2O$ C, 76 89, H, 6 97, N, 7 17. Hallado C, 76 33, H, 7 18, N, 7 13.

Preparación 18 2-[(9-Bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo

Una mezcla de 9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-ol (1 0775 g, 0 0037 mol), carbonato de potasio (0 6284 g, 0 0046 mol), bromoacetonitrilo (0 6 mL, 0 0086 mol) y DMF (12 mL) se revuelve a temperatura ambiente por 4 h. Luego la mezcla se somete a partición entre agua y diclorometano. La capa acuosa también se lava con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un residuo que luego se somete a partición entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un residuo. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (20/80) seguido de diclorometano (100 %). Los sólidos se recrystalizan con acetato de etilo/heptano, produciéndose 0 8869 g (73%) del compuesto del titulo pf 134-134 25 °C, MS (ESI+) para $C_{21}H_{15}FN_2O$ m/z 353 1 (M+Na)⁺, IR(desplazamiento) 1578, 1500, 1458, 1439, 1369, 1344, 1335, 1323, 1278, 1235, 1144, 1080 793, 739, 695 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃) δ 5 05, 5 71, 6 75, 7 16, 7 24, 7 41, 8 07.

6219 2

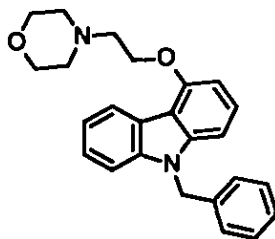
Análisis calculado para $C_{21}H_{15}FN_2O$ C, 76.35, H, 4.58, N, 8.48 Hallado C, 76.15, H, 4.63, N, 8.35

Ejemplos 8-32

Una mezcla de 9-bencil-4-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol (0.020 g, 0.0526 mmol), una amina apropiada (0.0631 mmol), diisopropiletilamina (0.0631 mmol), y DMF (0.2604 mL) se revuelve en ampollas de vidrio tapadas, de 7 mL (a temperatura ambiente para las aminas volátiles y a 70 °C para las demás) Cuando pudo demostrarse mediante la cromatografía en capa delgada (TLC) que se había consumido la mayoría del material inicial (3-4 días para las reacciones a temperatura ambiente y durante la noche para las reacciones con calor) se colocaron las ampollas (sin tapa) en un horno al vacío, para eliminar el disolvente Los residuos se someten a cromatografía en gel de sílice (usando pipetas Pasteur desechables como columnas), con eluyente CH_3OH/CH_2Cl_2 (2/98 a 8/92, según la polaridad del producto) Se combinan las fracciones de producto y se deja evaporar el eluyente

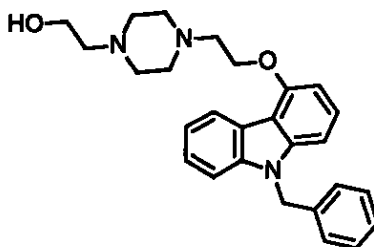
Ejemplo 8 9-bencil-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-9H-carbazol

ms (m + H) a 387



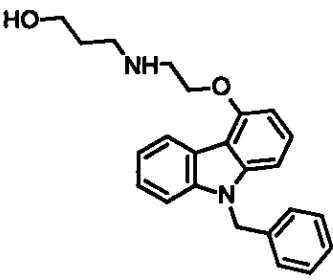
Ejemplo 9 2-(4-[2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil]-1-piperazinil)-1-etanol

ms (m + H) a 430

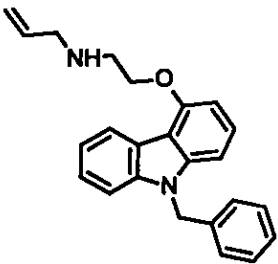


6219 2

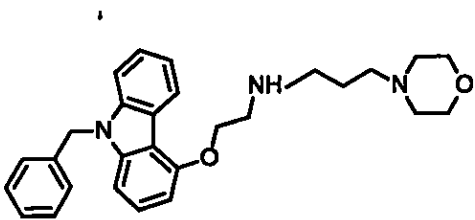
Ejemplo 10 3-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-1-propanol
ms (m + H) a 375



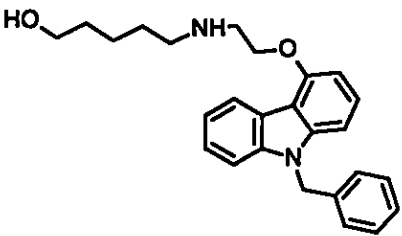
Ejemplo 11 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-2-propen-1-amina
ms (m + H) a 357



Ejemplo 12 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-3-(4-morfolinil)-1-propanamına
ms (m + H) a 444

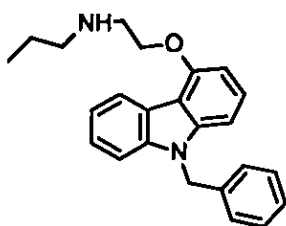


Ejemplo 13 5-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-1-pentanol
ms (m + H) a 403

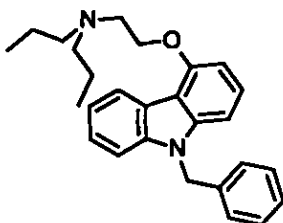


6219 2

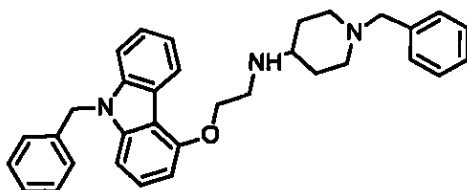
Ejemplo 14 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-propanamina
ms (m + H) a 359



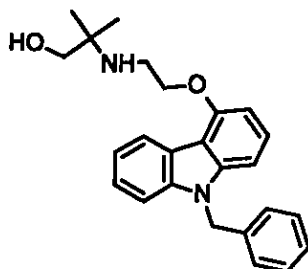
Ejemplo 15 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-propil-1-propanamina
ms (m + H) a 401



Ejemplo 16 1-bencil-N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-4-piperidinamina
ms (m + H) a 490

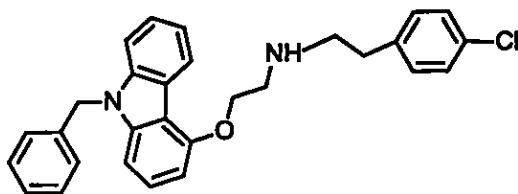


Ejemplo 17 2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-2-metil-1-propanol
ms (m + H) a 389

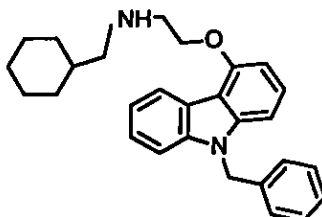


6219 2

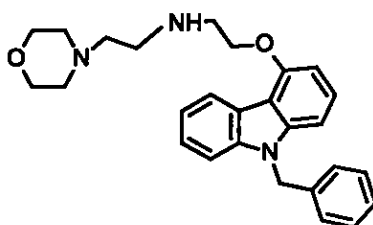
Ejemplo 18 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(4-clorofenil)-1-etanamina
ms (m + H) a 455



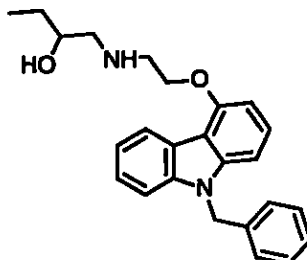
Ejemplo 19 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(ciclohexilmetil)-1-etanamina
ms (m + H) a 413



Ejemplo 20 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1-etanamina
ms (m + H) a 430

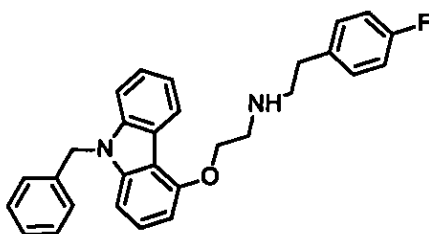


Ejemplo 21 1-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-2-butanol
ms (m + H) a 389

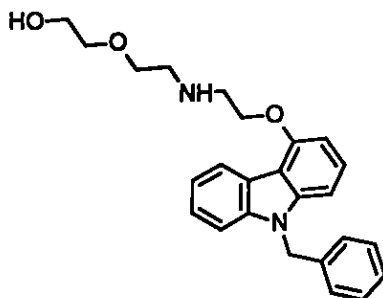


6219 2

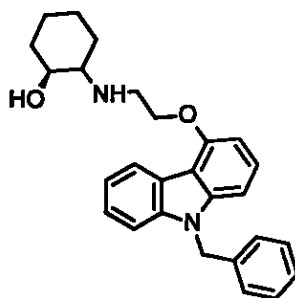
Ejemplo 22 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(4-fluorofenil)-1-etanamina
ms (m + H) a 439



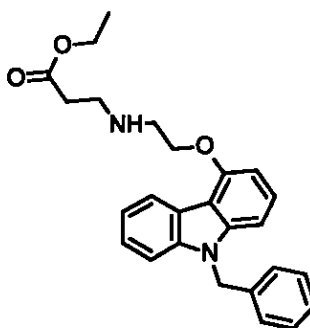
Ejemplo 23 2-[2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)etoxi]-1-etanol
ms (m + H) a 405



Ejemplo 24 (1S,2S)-2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)ciclohexanol
ms (m + H) a 415

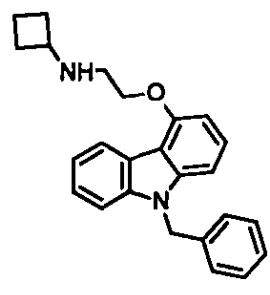


Ejemplo 25 etil 3-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)propanoato
ms (m + H) a 417

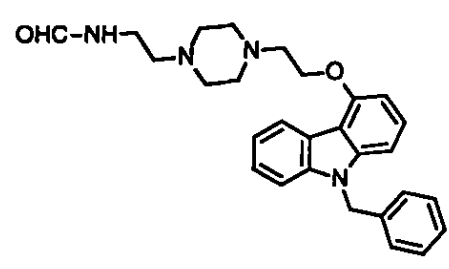


6219 2

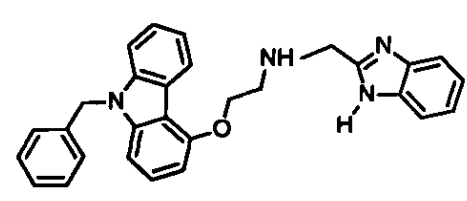
Ejemplo 26 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}ciclobutanamina
ms (m + H) a 371



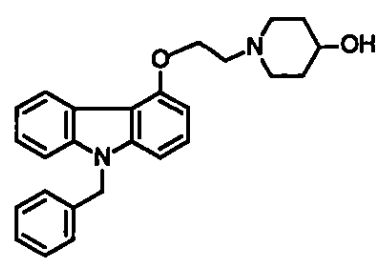
Ejemplo 27 2-(4-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-piperazinil) etilformamida
ms (m + H) a 457



Ejemplo 28 N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-1-etanamina
ms (m + H) a 447

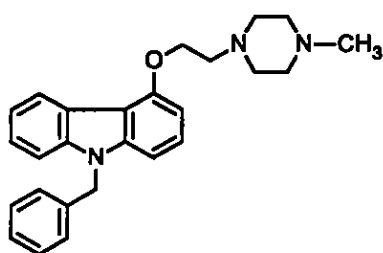


Ejemplo 29 1-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-4-piperidinol
ms (m + H) a 401

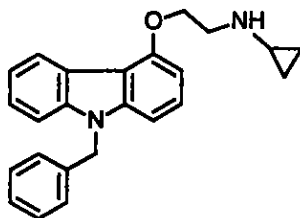


Ejemplo 30 9-bencil-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-9H-carbazol
ms (m + H) a 400

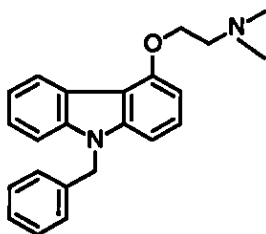
6219 2



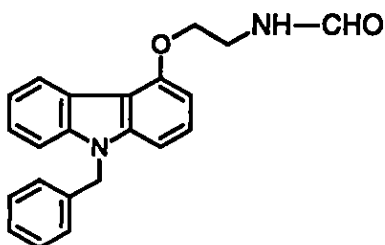
Ejemplo 31 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-ciclopropilamina
ms (m + H) a 357



Ejemplo 32 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dimetilamina
ms (m + H) a 345



Ejemplo 33 N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}formamida

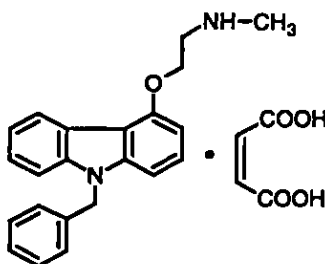


Una mezcla de 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina (0.0714 g, 0.226 mmol) y formato de etilo (3 mL) se revuelve a 65-70 °C por 45 min. Después de enfriar, se elimina el exceso de formato de etilo al vacío y el residuo se somete a partición entre CH₂Cl₂ y sulfato de sodio acuoso. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran, el residuo se cristaliza con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano produciéndose 0.0585 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco, pf 161-162 °C, MS

6219 2

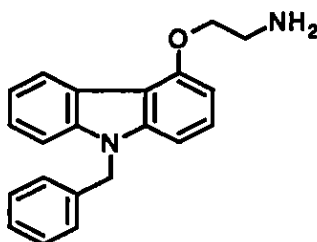
(ESI+) para m/z 345 (M+H)⁺, 367 (M+Na), ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.95, 4.38, 5.52, 6.13, 6.68, 7.03, 7.10, 7.2-7.4, 8.27, 8.29, IR (desplazamiento) 3297, 1659, 1459, 1385, 1341, 1332, 1269, 1255, 1145, 1116, 780, 747, 737, 717, 700 cm⁻¹. Análisis calculado para C₂₂H₂₀N₂O₂: C, 76.72, H, 5.85, N, 8.13. Hallado: C, 76.53, H, 5.99, N, 8.09.

Ejemplo 34 N-{2-[(9-Bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metilamina, sal de ácido maleico



Una mezcla de 9-bencil-4-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol (0.165 g, 0.434 mmol) y metilamina (40% en H₂O 0.4 mL) en acetonitrilo (3 mL) se revuelve en un recipiente de vidrio a presión con tapa roscada a 95 °C por 3.5 h y después se deja enfriar y se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. Luego se elimina el disolvente y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice con eluyente CH₃OH/CH₂Cl₂ (4/96 a 8/92), produciéndose 0.125 g (87%) de producto en forma de base libre. La base libre y ácido maleico (0.0439 g) se disuelven en CH₂Cl₂ y CH₃OH, se concentran, y se cristalizan con CH₂Cl₂/hexano produciéndose 0.119 g del compuesto del título, pf 182.5-184.5 °C, ¹H NMR (base libre) (CDCl₃) δ 2.61, 3.21, 4.40, 5.51, 6.71, 6.99, 7.12, 7.2-7.4, 8.30. Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O•C₄H₄O₄: C, 69.94, H, 5.87, N, 6.27. Hallado: C, 69.71, H, 5.79, N, 6.21.

Ejemplo 35 2-[(9-Bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina

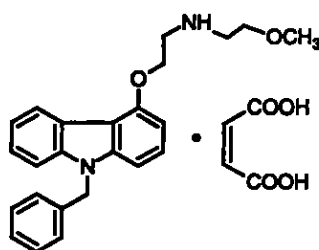


Se lava hidruro de sodio (60% en aceite, 0.934 g, 23.36 mmol) tres veces con pentano. Se agrega DMF (5 mL), seguido de 9-bencil-9H-carbazol-4-ol (1.52 g, 5.56

6219 2

mmol) disuelto en DMF (10 mL), agregado a lo largo de 10 min. La mezcla se revuelve durante 5 min adicionales y luego se enfría en un baño de agua y hielo. Una solución de clorhidrato de 2-cloroetilamina (1.29 g, 11.12 mmol) disuelta en DMF (5 mL) se agrega gota a gota durante unos 5 min. Se quita el baño refrigerante y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agrega bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se somete a partición entre EtOAc, salmuera, y bicarbonato de sodio acuoso. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se llevan a sequedad. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (120 mL) con eluyente $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/96), produciéndose 1.26 g (72%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. Se cristaliza una alícuota con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{hexano}$, IR (desplazamiento) 1597, 1587, 1458, 1441, 1342, 1329, 1269, 1156, 1145, 1110, 1045, 860, 785, 749, 726 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.30, 4.29, 5.51, 6.70, 7.00, 7.12, 7.2-7.4, 8.34. Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 79.72, H, 6.37, N, 8.85. Hallado: C, 78.70, H, 6.41, N, 8.70.

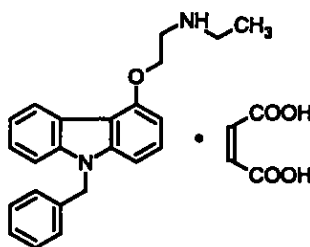
Ejemplo 36 N-(2-[(9-Bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil)-N-(2-metoxietil)amina



Una mezcla de 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina (0.103 g, 0.327 mmol), 2-bromoetilmetil éter (0.050 g, 0.359 mmol), diisopropiletilamina (0.0464 g, 0.359 mmol), acetonitrilo (1 mL), y THF (1 mL) se revuelve a temperatura ambiente por 40 min y luego a 70 °C por 43 h. Después de enfriar se eliminan los disolventes y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (15 mL) con eluyente $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/96). Las fracciones de producto puro se concentran hasta sequedad, produciéndose 0.044 g (36%) de un aceite. Se agrega ácido maleico (0.013 g) y se cristaliza la sal con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{hexano}$, produciéndose el compuesto del título, pf 175.0-175.5 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.98, 3.26, 3.39, 3.57, 4.38, 5.51, 6.70, 6.99, 7.12, 7.2-7.4, 8.33. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 68.56, H, 6.16, N, 5.71. Hallado: C, 68.54, H, 6.22, N, 5.81.

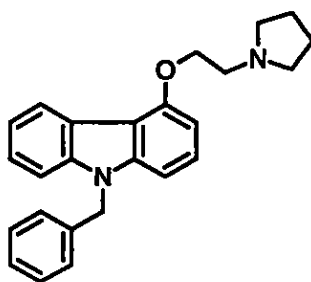
6219 2

Ejemplo 37 N-Etil-N-([(1-fenil-1,2-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxi]etil)amina, sal de ácido maleico



A una mezcla de N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-yl)oxi]etil}acetamida (0 3043g, 0 849 mmol) y THF seco (7 ml) se agrega un complejo de borano-metilsulfuro (0 24 ml 2 55 mmol) en ambiente de argón. La mezcla se somete a reflujo a 85 °C por 18 h. Lentamente se agrega metanol para consumir el complejo de borano sin reaccionar. El disolvente en la mezcla se elimina por destilación, luego se agrega MeOH (5 0 ml) y se destila. El aceite se disuelve en metanol/CH₂Cl₂ (10/1), al que se agrega ácido clorhídrico concentrado (1 0 ml). La mezcla se calienta a 65 °C por 0 5 h. Se agrega agua (5 0 ml) y la mezcla se neutraliza con carbonato de potasio, y luego se somete a partición entre CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. La cromatografía en columna (50 g gel de sílice) con eluyente metanol/CH₂Cl₂ (5/95) produjo un aceite, que se convierte en la sal de ácido maleico, produciéndose 0 1445 g (60%) del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1 24, 3 16, 3 55, 4 47, 5 64, 5 99, 6 78, 7 09, 7 24, 7 37, 7 57, 8 30, 8 61. Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₂O • C₄H₄O₄: C, 70 42, H, 6 13, N, 6 08. Hallado: C, 70 27, H, 6 22, N, 6 03.

Ejemplo 38 9-Bencil-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-9H-carbazol

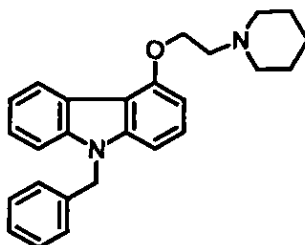


Una mezcla de 9-bencil-4-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol (0 020 g 0 0526 mmol), pirrolidina (0 040 g, 0 562 mmol), y acetonitrilo (1 0 mL) se revuelve durante el fin de semana a temperatura ambiente, como queda mucho material inicial, la mezcla se calienta a

6219 2

75 °C en una ampolla tapada, por 24 h Después de enfriar y eliminar el disolvente, el residuo se somete a partición entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, la cromatografía en gel de sílice con eluyente $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/96) produjo 0 0165 g (85%) del compuesto del título en forma de sólido ceroso, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1 97, 3 04, 3 36, 4 59, 5 30, 6 71, 7 02, 7 12, 7 2-7 4, 8 32 Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ C, 81 05, H, 7 07, N, 7 56 Hallado C, 79 84, H, 7 02, N, 7 44

Ejemplo 39 9-Bencil-4-[2-(1-piperidinil)etoxi]-9H-carbazol

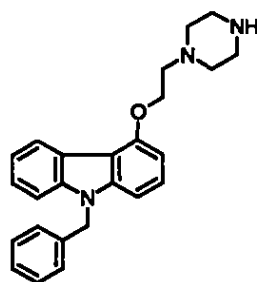


En la misma forma que para el 9-bencil-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-9H-carbazol, 80 (0 020 g) y piperidina (0 040 g) produjeron 0 0196 g (97%) del compuesto del título, pf 113 5-114 5 °C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1 52, 1 73, 2 78, 3 14, 4 50, 5 51, 6 70, 7 00, 7 12, 7 2-7 4, 8 35 Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ C, 81 21, H, 7 34, N, 7 28 Hallado C, 80 59, H, 7 31, N, 7 22 CH CH

Preparación 19 ter-Butil 4-[2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil]-1-piperazincarboxilato

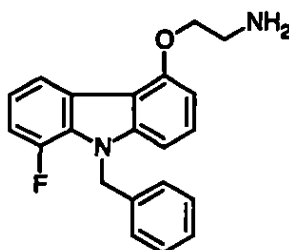
Una mezcla de 9-bencil-4-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol (0 0647 g, 0 170 mmol), Boc-piperazina (0 0380 g, 0 204 mmol), trietilamina (0 0206 g, 0 204 mmol), y acetonitrilo (2 mL) se calienta a reflujo por 24 h Después de enfriar, la mezcla se somete a partición entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, la cromatografía en gel de sílice con eluyente $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2/98) proporcionó una mala separación del producto y sus impurezas Una nueva cromatografía (gel de sílice, 20 mL) con eluyente acetona/hexano (10/90 a 20/80) produjo 0 0650 g (83%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 1693, 1457, 1420, 1365, 1341, 1332, 1291, 1266, 1243, 1174, 1154, 1145, 1129, 1112, 752 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1 46, 2 65, 3 06, 3 48, 4 41, 5 51, 6 69, 6 99, 7 12, 7 2-7 4 8 37 Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ C, 74 20, H 7 26, N, 8 65 Hallado C 73 82, H, 7 41, N, 8 52

Ejemplo 40 9-Bencil-4-[2-(1-piperazinil)etoxi]-9H-carbazol



Una mezcla de ter-butil 4-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-piperazincarboxilato (0 0450 g, 0 0927 mmol), ácido trifluoroacético (2 5 mL), y CH_2Cl_2 (2 5 mL) se revuelve a temperatura ambiente por 1 h. Luego se eliminan el ácido trifluoroacético y CH_2Cl_2 al vacío y el residuo se somete a partición entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se llevan a sequedad, produciéndose 0 0326 g (91%) del compuesto del título. IR (desplazamiento) 2935, 2821, 1584, 1456, 1353, 1342, 1332, 1271, 1245, 1154, 1145, 1112, 783, 750, 715 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 2 70, 2 95, 3 04, 4 41, 5 50, 6 69, 6 99, 7 12, 7 2-7 4, 8 39. Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$: C, 77 89, H, 7 06, N, 10 90. Hallado: C, 76 35, H, 7 20, N, 10 30.

Ejemplo 41 2-[(9-Bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina



Una mezcla de 2-[(9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo (0 7685 g, 0 0023 mol), THF seco (20 mL) y borano-metilsulfuro (0 71 mL, 0 0075 mol) se revuelve a temperatura ambiente por 3 5 h. Se agrega una cantidad adicional de borano-metilsulfuro (0 20 mL, 0 0021 mol) y la mezcla se revuelve durante la noche. El borano en exceso se hace reaccionar cuidadosamente con metanol y la mezcla se concentra a presión reducida. Se agregan metanol y diclorometano al residuo, y la solución se vuelve a concentrar a presión reducida (se repite dos veces). Luego se disuelven los sólidos en

6219 2

metanol/diclorometano y se agrega HCl concentrado (3 mL) Después de revolver la mezcla por 50 min, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente metanol/diclorometano (2/98 y 4/96) y se recristaliza con acetato de etilo/diclorometano/heptano, produciéndose 0 333 g (43%) del compuesto del título pf 122 25-123 °C, MS (ESI+) para $C_{21}H_{19}FN_2O$ m/z 335 2 ($M+H$)⁺ IR (desplazamiento) 1602, 1577 1498 1456 1443 1352 1337 1325 1269, 1254, 1242, 1228 1141 792 736 cm^{-1} , ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 3 30, 4 28 5 30, 6 70 7 01, 7 11, 7 22 7 36, 8 10, NH_2 no se observa Análisis calculado para $C_{21}H_{19}FN_2O$ C, 75 43, H, 5 73, N, 8 38 Hallado C, 75 25, H, 5 79, N, 8 28

Preparación 20 8-Fluoro-9-(4-fluorobencil)-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 8-fluoro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 1416 g, 0 70 mmol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 0400 g, 0 0010 mol) en DMF (2 mL) y después de revolver por 30 min, se agrega bromuro de p-fluorobencilo (0 11 mL, 0 88 mmol) Después de revolver la mezcla por 2 3 h, se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad Los sólidos resultantes se someten a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente de diclorometano (100%) primero y después con eluyente metanol/diclorometano (2/98) Las fracciones de producto se combinan y se vuelven a someter a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente acetona/heptano/ NH_4OH (15/85/0 25) y luego se recristalizan con acetato de etilo/hexano, produciéndose 0 0932 g (43%) del compuesto del título, pf 177-178 °C, MS (ESI-) para $C_{19}H_{15}F_2NO$ m/z 310 1 ($M-H$), IR (desplazamiento) 1638, 1630, 1509, 1496, 1459, 1436, 1413, 1361, 1249, 1222, 1194, 1158, 1125, 830, 790 cm^{-1} , ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 2 24, 2 58, 2 86, 5 47, 6 89-7 02, 7 16, 8 06 Análisis calculado para $C_{19}H_{15}F_2NO$ C, 73 30, H, 4 86, N, 4 50 Hallado C, 73 40, H, 4 83, N, 4 50

Preparación 21 8-Fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol

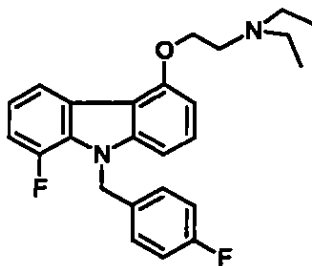
Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 0 860 g, 0 27 mmol) a una solución de 8-fluoro-9-(4-fluorobencil)-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona en THF (0 5 mL) y DMF (0 5 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 4 5 h, el THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre acetato de etilo y salmuera diluida Las capas orgánicas combinadas se lavan con sulfato de sodio

6219 2

diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida, produciéndose un residuo. Una mezcla del residuo resultante, bromuro de litio (0.0428 g, 0.49 mmol), carbonato de litio (0.0311 g, 0.42 mmol) y DMF (1 mL) se calienta a 120 °C por dos horas. La mezcla se somete a partición entre acetato de etilo y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (20 mL) con eluyente acetato de etilo/heptano (5/95 y 10/90), produciéndose 0.0460 g (71%) del compuesto del título, MS (ESI-) para $C_{19}H_{13}F_2NO$ m/z 308.1 (M-H), IR (desplazamiento) 1580, 1508, 1461, 1434, 1329, 1274, 1242, 1235, 1221, 1157, 1129, 907, 788, 755, 732 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.37, 5.64, 6.60, 6.94, 7.14, 7.28, 8.10. Análisis calculado para $C_{19}H_{13}F_2NO$: C, 73.78, H, 4.24, N, 4.53. Hallado: C, 72.52, H, 4.18, N, 4.37.

Ejemplo 42

N,N-Dietil-N-(2-([8-fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)amina



Se calientan 8-fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol (0.0226 g, 0.073 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0.0202 g, 0.12 mmol), carbonato de potasio (0.0330 g, 0.24 mmol), yoduro de sodio (0.0018 g, 0.012 mmol) y DMF (1 mL) a 80 °C por 3 h. Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (20 mL) con eluyente metanol/diclorometano (2/98 y 4/96), produciéndose 0.0222 g (74%) del compuesto del título, pf 59-60 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{27}F_2N_2O$ m/z 409.3 (M+H)⁺, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.21, 2.87, 3.22, 4.45, 5.67, 6.74, 6.94, 7.02, 7.14, 7.39, 8.11. Análisis calculado para $C_{25}H_{26}F_2N_2O$: C, 73.51, H, 6.41, N, 6.86. Hallado: C, 73.05, H, 6.61, N, 6.83.

Preparación 22

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

Se agrega clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (5 3766 g, 0 0300 mol) en porciones a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (3 29 g, 0 029 mol) en agua (58 mL) y la mezcla se revuelve durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se separan por filtración, se lavan con agua y se secan al vacío a 50 °C durante la noche produciéndose la hidrazona. La hidrazona (0 5249 g, 0 0022 mol) luego se calienta a reflujo en ácido trifluoroacético (3 mL) por 7 h, y en ese momento se quita el calor y la mezcla se revuelve durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agrega una cantidad adicional de ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se revuelve a reflujo durante 7 h más, y se guarda en la heladera durante la noche. La mezcla se somete a partición entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio acuoso y la capa acuosa se retrolava con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas luego se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir los sólidos. Los sólidos se someten a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente acetato de etilo/diclorometano y luego se recrystalizan con acetato de etilo/diclorometano/metanol, produciéndose 0 0872 g (15%) del compuesto del título, MS (ESI-) para $C_{12}H_{10}ClNO$ m/z 218 0 (M-H), IR (desplazamiento) 3201, 3172, 3137, 3109, 3063, 2954, 2933, 1631, 1578, 1472, 1373, 1013, 879, 811, 623 cm^{-1} , ^1H NMR (CD_3OD) δ 2 22, 2 54, 3 00, 7 16 7 32 7 97, NH no se observó. Análisis calculado para $C_{12}H_{10}ClNO$ C 65 61, H, 4 59, N, 6 38. Hallado C, 65 49, H, 4 51, N 6 32.

Preparación 23

9-Bencil-6-cloro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 6-cloro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona (0 4010 g, 0 0018 mol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 0902 g, 0 0023 mol) en DMF (2 mL) y después de revolver por 27 min, se agrega bromuro de bencilo (0 26 mL, 0 0022 mol). Después de revolver por 2 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. Los sólidos resultantes se someten a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente diclorometano/heptano (60/40 y 100/0), produciéndose 0 5158 g (91%) del compuesto del título. Una alícuota (0 0625 g) se recrystaliza con acetato de etilo/heptano, produciéndose 0 0415 g de producto. mp 196 5-197 °C, MS (ESI+) para $C_{19}H_{16}ClNO$ m/z 310 1 (M+H) $^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 24, 2 58, 2 87 5 31, 6 99, 7 16, 7 29, 8 28. Análisis calculado para $C_{19}H_{16}ClNO$ C, 73 66, H, 5 20, N, 4 52. Hallado C, 73 18, H, 5 19, N, 4 58.

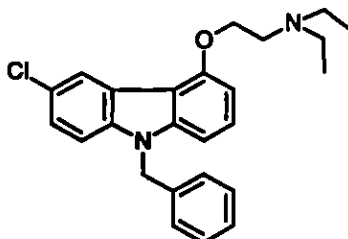
Preparación 24

9-Bencil-6-cloro-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 5495 g, 0 0017 mol) a una solución de 9-bencil-6-cloro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 4406 g, 0 0014 mol) en THF (2 8 mL) y DMF (1 5 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 5 h, el THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera Las capas orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida, produciéndose un residuo Una mezcla del residuo resultante, bromuro de litio (0 2799 g, 0 0032 mol) carbonato de litio (0 2286 g, 0 0031 mol) y DMF (6 mL) se calienta a 120 °C por dos horas El DMF se elimina a vacío elevado y el residuo se somete a partición entre diclorometano y agua Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente diclorometano (100%), produciéndose 0 3139 g (72%) del compuesto del título Una alícuota (0 0391) se recrystaliza con diclorometano/metanol/hexano, produciéndose 0 0272 g de producto, MS (ESI-) para $C_{19}H_{14}ClNO$ m/z 306 0 (M-H), IR (desplazamiento) 1470, 1452, 1334, 1293, 1284, 1266, 1231, 1146, 1112, 885, 796, 777, 746, 717, 702 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 41, 5 49, 6 60, 6 97 7 13, 7 28, 7 35, 8 33 Análisis calculado para $C_{19}H_{14}ClNO$ C, 74 15, H, 4 59, N, 4 55 Cl, 11 52 Hallado C, 73 07, H 4 63, N, 4 59

Ejemplo 43

N-(2-[(9-Bencil-6-cloro-9H-carbazol-4-yl)oxi]etil)-N,N-diethylamina



Se calientan 9-bencil-6-cloro-9H-carbazol-4-ol (0 0616 g, 0 20 mmol), clorhidrato de 2-diethylaminoetilcloruro (0 0517 g, 0 30 mmol), carbonato de potasio (0 0863 g, 0 62 mmol), yoduro de sodio (0 0027 g, 0 018 mmol) y DMF (1 mL) a 85 °C por 3 5 h Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y éter Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (60 mL) con eluyente

metanol/diclorometano (1/99 a 2/98 a 4/96), produciéndose 0 0665 g (82%) del compuesto del título, pf 96-97 5 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{27}ClN_2O$ m/z 407 3 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 2966, 1583, 1466, 1453, 1340, 1268, 1242 1149, 1124, 1069, 795, 780 745, 718, 708 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1 16, 2 75, 3 12 4 34, 5 47 6 69, 6 97, 7 08, 7 21-7 38, 8 34 Análisis calculado para $C_{25}H_{27}ClN_2O$ C, 73 79, H, 6 69 N 6 88 Hallado C, 73 39, H, 6 73, N, 6 78

Preparación 25 6-Cloro-9-(4-fluorobencil)-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 6-cloro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 4042 g, 0 0018 mol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 091 g, 0 0023 mol), en DMF (2 mL) y después de revolver por 20 min, se agrega bromuro de p-fluorobencilo (0 28 mL, 0 0023 mol) Se agrega una cantidad adicional de DMF (1 mL) y la mezcla se revuelve por 4 h y en ese momento la mezcla se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad Los sólidos resultantes se someten a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente diclorometano/heptano (60/40 y 80/20), produciéndose 0 5519 g (92%) del compuesto del título, pf 207-207 75 °C, MS (ESI+) para $C_{19}H_{15}ClFNO$ m/z 328 1 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 1628, 1511 1467, 1448, 1360 1226, 1218 1145, 1096, 878, 849, 840, 804, 764, 649 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 23, 2 58, 2 86, 5 27, 6 99, 7 16, 8 27 Análisis calculado para $C_{19}H_{15}ClFNO$ C 69 62 H, 4 61 N 4 27 Hallado (promedio) C, 69 08, H, 4 50, N, 4 26

Preparación 26 6-Cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 6155 g, 0 0019 mol) a una solución de 6-cloro-9-(4-fluorobencil)-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona en THF (2 2 mL) y DMF (1 5 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 3 5 h, el THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera Las capas orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida, produciéndose un residuo Una mezcla del residuo resultante, bromuro de litio (0 3077 g, 0 0036 mol), carbonato de litio (0 2376 g, 0 0032 mol) y DMF (6 mL) se calienta a 120 °C por dos horas El DMF se elimina a vacío elevado y el residuo se somete a partición entre diclorometano y agua Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se

concentran hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (125 mL) con eluyente diclorometano (100%), produciéndose 0 3773 g (73%) del compuesto del título. Una alícuota se recrystaliza con diclorometano/hexano, MS (ESI-) para $C_{19}H_{13}ClFNO$ m/z 324 1 (M-H), IR (desplazamiento) 1510, 1468, 1444, 1335, 1297, 1263, 1232, 1218, 1147, 1116, 832, 822, 791, 778, 745 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 37, 5 43, 6 59, 6 94, 7 07, 7 23, 7 33, 8 31. Análisis calculado para $C_{19}H_{13}ClFNO$ C, 70 05, H, 4 02, N, 4 30, Cl, 10 88. Hallado C, 68 51, H, 3 96, N, 4 27.

Preparación 27 N-(2-([6-Cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)-N,N-dietilamina

Se calientan 6-cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol (0 0619 g, 0 19 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0494 g, 0 29 mmol), carbonato de potasio (0 0750 g, 0 54 mmol), yoduro de sodio (0 0021 g, 0 014 mmol) y DMF (1 mL) a 85 °C por 4 h. Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y éter. La capa acuosa también se extrae con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (75 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99 a 2/98 a 4/96), produciéndose 0 0591 g (73%) del compuesto del título, pf 99-99 5 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{26}ClFN_2O$ m/z 425 2 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 2972, 1588, 1507, 1467 1454, 1342 1270, 1221, 1151, 1123, 817 799 778 740 714 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1 15, 2 75, 3 12, 4 33, 5 44, 6 71, 6 93, 7 04, 7 20 7 34, 8 33. Análisis calculado para $C_{25}H_{26}ClFN_2O$ C 70 66, H, 6 17, N, 6 59. Hallado C, 70 23, H, 6 05, N, 6 61.

Preparación 28 6-Fluoro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (4 5697 g, 0 0281 mol) en porciones a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (3 11 g, 0 0277 mol) en agua (55 mL). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega una cantidad adicional de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (0 1052 g, 0 65 mmol) y la mezcla se agita durante 6 h más. Después de dejar reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y la capa acuosa se retrolava con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir la hidrazona. La hidrazona y ácido trifluoroacético (37 mL) se calientan a 85 °C por 3 5h. Después de enfriar, la mezcla se somete a partición entre agua y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio acuoso.

y la capa acuosa se lava con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir una espuma. La espuma se somete a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente acetato de etilo/diclorometano (5/95 a 10/90 a 20/80) y se recrystaliza con acetato de etilo/metanol/hexano, produciéndose 0.6197 g (11%) en la primera cosecha y 0.3281 g (6%) en la segunda cosecha del compuesto del título, MS (ESI-) para $C_{12}H_{10}FNO$ m/z 202.0 (M-H), IR (desplazamiento) 3231, 3183, 2942, 1638, 1623, 1482, 1468, 1377, 1203, 1173, 1131, 914, 856, 804, 793 cm^{-1} , ^1H NMR (CD_3OD) δ 2.22, 2.54, 3.00, 6.95, 7.32, 7.66, NH no se observa. Análisis calculado para $C_{12}H_{10}FNO$: C, 70.93, H, 4.96, N, 6.89. Hallado: C, 70.76, H, 5.05, N, 6.85.

Preparación 29 9-Bencil-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona

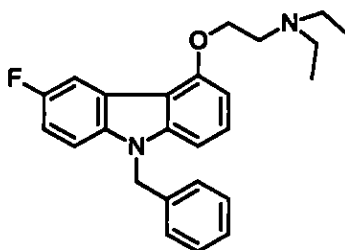
Se agrega 6-fluoro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona (0.3938 g, 0.0019 mol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0.0970 g, 0.0024 mol) en DMF (3 mL) y después de revolver por 10 min, se agrega bromuro de bencilo (0.28 mL, 0.0024 mol). Después de revolver por 4 h a temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. Los sólidos resultantes se someten a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente diclorometano/heptano (60/40 a 80/20 a 100/0) produciéndose 0.3681 g (65%) del compuesto del título. Una alícuota se recrystaliza con acetato de etilo/heptano, MS (ESI+) para $C_{19}H_{16}FNO$ m/z 294.2 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 1634, 1523, 1483, 1466, 1447, 1357, 1254, 1138, 900, 868, 803, 799, 759, 729, 700 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.22, 2.59, 2.88, 5.32, 6.95, 7.01, 7.15, 7.30, 7.96. Análisis calculado para $C_{19}H_{16}FNO$: C, 77.80, H, 5.50, N, 4.78. Hallado: C, 77.65, H, 5.39, N, 4.69.

Preparación 30 9-Bencil-6-fluoro-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0.4620 g, 0.0014 mol) a una mezcla de 9-bencil-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona (0.3271 g, 0.0011 mol) en THF (3.4 mL) y DMF (2.4 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C. Después de revolver por 6.5 h, la mezcla se guarda en el congelador durante la noche. Se vuelve a calentar durante 2.5 h adicionales, y en ese momento se elimina el THF a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavan con sulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano. Las

capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida, produciéndose un residuo. El residuo se calienta hasta 120 °C en DMF (5 mL) con bromuro de litio (0.2348 g, 0.0027 mol) y carbonato de litio (0.1813 g, 0.0025 mol). Después de 2 h, el DMF se elimina a vacío elevado y la mezcla se somete a partición entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y la capa acuosa se retrolava con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente diclorometano/hexano (30/70 y 50/50), produciéndose 0.1893 g (58%) del compuesto del título. Una alícuota se hace precipitar con hexano/éter, MS (ESI+) para $C_{19}H_{14}FNO$ m/z 292.2 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 1483, 1466, 1451, 1337, 1304, 1174, 1157, 1138, 884, 859, 794, 777, 745, 713, 700 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.34, 5.47, 6.56, 6.95, 7.13, 7.20-7.30, 8.01. Análisis calculado para $C_{19}H_{14}FNO$: C, 78.33; H, 4.84; N, 4.81. Hallado: C, 78.17; H, 4.83; N, 4.78.

Ejemplo 44 N-{2-[(9-Bencil-6-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina



Se calientan 9-bencil-6-fluoro-9H-carbazol-4-ol (0 0587 g, 0 20 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0524 g 0 30 mmol) carbonato de potasio (0 0872 g 0 63 mmol) yoduro de sodio (0 0062 g, 0 041 mmol) y DMF (2 mL) a 85 °C por 3 h Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente metanol /diclorometano (1/99 a 3/97), produciéndose 0 0485 g (62%) del compuesto del título, pf 68-69 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{27}FN_2O$ m/z 391 3 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 2966, 1584 1483, 1463, 1345, 1268, 1185, 1162, 1145, 1052, 799, 778, 741, 726, 713 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1 14, 2 73, 3 10, 4 33, 5 48, 6 68, 6 97, 7 11, 7 21, 7 35, 8 03 Análisis calculado para $C_{25}H_{27}FN_2O$ C, 76 89, H, 6 97, N, 7 17 Hallado C, 77 16, H, 7 28, N, 7 16

Preparación 31 6-Fluoro-9-(4-fluorobencil)-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 3940 g, 0 0019 mol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 0966 g, 0 0024 mol) en DMF (3 mL) y después de revolver por 10 min, se agrega bromuro de p-fluorobencilo (0 29 mL, 0 0023 mol) Después de revolver por 4 h a temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre agua y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad Los sólidos resultantes se someten a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente metanol/diclorometano (0 5/99 5), produciéndose 0 5678 g (94%) del compuesto del título Una alícuota se recrystaliza con acetato de etilo/heptano, pf 182 5-183 °C, MS (ESI+) para $C_{19}H_{15}F_2NO$ m/z 312 2 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 1631, 1511, 1483, 1466, 1449, 1256, 1228, 1218, 1137, 1094, 867, 836, 813, 808, 802 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 24, 2 58, 2 86, 5 28, 6 94, 7 13, 7 96 Análisis calculado para $C_{19}H_{15}F_2NO$ C, 73 30 H, 4 86, N, 4 50 Hallado C, 73 27 H, 4 92, N 4 54

Preparación 32 6-Fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 7068 g, 0 0022 mol) a una mezcla de 6-fluoro-9-(4-fluorobencil)-1 2,3 9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 5245 g, 0 0017 mol) en THF (4 mL) y DMF (4 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 6 5 h, la mezcla se guarda en el congelador durante la noche Se vuelve a calentar durante 2 5 h adicionales, y en ese momento el THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera Las capas orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida, produciéndose un residuo El residuo se calienta hasta 120 °C en DMF (8 mL) con bromuro de litio (0 3412 g, 0 0039 mol) y carbonato de litio (0 2548 g, 0 0035 mol) Después de 2 h, el DMF se elimina a vacío elevado y la mezcla se somete a partición entre diclorometano y agua Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente diclorometano/hexano (30/70 a 50/50), produciéndose 0 2706 g (52%) del compuesto del título, MS (ESI-) para $C_{19}H_{13}F_2NO$ m/z 308 0 (M-H), IR (desplazamiento) 1511, 1483, 1465, 1450, 1336, 1222, 1215, 1172 1157, 1138, 883, 858, 791, 777, 744 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 35 5 44 6 57, 6 95, 7 06-7 30 8 01 Análisis calculado para $C_{19}H_{13}F_2NO$ C 73 78 H 4 24 N 4 53 Hallado C, 72 65 H 4 20, N, 4 45

Preparación 33 N,N-Dietil-N-(2-([6-fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)amina

Se calientan 6-fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-ol (0 0584 g, 0 19 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0593 g, 0 35 mmol), carbonato de potasio (0 0926 g, 0 63 mmol), yoduro de sodio (0 0061 g, 0 041 mmol) y DMF (2 mL) a 85 °C por 3 h Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99), produciéndose 0 0471 g (61%) del compuesto del título, pf 75-76 °C, MS (ESI+) para $C_{25}H_{26}F_2N_2O$ m/z 409 3 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 1585, 1507, 1481 1461 1343, 1269, 1221, 1159 1145, 871, 820, 799, 776, 739, 712 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1 14, 2 73, 3 10, 4 33, 5 44, 6 69, 6 93, 7 04-7 18, 7 36, 8 03 Análisis

calculado para $C_{25}H_{26}F_2N_2O$ C, 73.51, H, 6.41, N, 6.86 Hallado C, 73.30 H, 6.59, N, 6.77

Preparación 34 6-Metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega clorhidrato de p-tolilhidrazina (8.6693 g, 0.0547 mol) en porciones a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (6.00 g, 0.053 mol) en agua (100 mL). La mezcla se revuelve por tres días a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se separan por filtración, se lavan con agua y se secan al vacío a 56 °C por 30 min y luego durante la noche a temperatura ambiente, produciéndose la hidrazona. La hidrazona, ácido p-toluensulfónico monohidratado (8.31 g, 0.044 mol) y tolueno (350 mL) se calientan a 120 °C por 2.5 h. Después de enfriar, la capa de tolueno se decanta y se lava con agua y bicarbonato de sodio acuoso, y luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo en el matraz de fondo redondo se disuelve en diclorometano y se lava con agua y bicarbonato de sodio acuoso (se observa una emulsión) y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Se separan los sólidos en la emulsión y se lavan con agua, y en seguida con éter, y se secan al vacío a temperatura ambiente, produciéndose 3.2168 g (39%) del compuesto del título. Se combinan los sólidos obtenidos de las extracciones y se someten a cromatografía en gel de sílice (250 mL) con eluyente metanol/diclorometano (0/100 a 2/98 a 4/96) y luego se trituran en acetato de etilo/diclorometano/metanol/heptano, produciéndose 0.4377 g (5%) del compuesto del título. Una alícuota se somete a cromatografía en gel de sílice (15 mL) con eluyente diclorometano (100 %) y luego se hace precipitar con diclorometano/metanol/hexano, $mp > 255$ °C, MS (ESI-) para $C_{13}H_{13}NO$ m/z 198.0 (M-H), IR (desplazamiento) 3182, 3155, 3121, 3079, 3062, 3027, 2936, 1615, 1586, 1471, 1377, 1215, 1185, 1123, 798 cm^{-1} , ^1H NMR (CD_3OD) δ 2.21, 2.41, 2.53, 2.98, 7.02, 7.23, 7.83, NH no se observa. Análisis calculado para $C_{13}H_{13}NO$ C, 78.36, H, 6.58, N, 7.03 Hallado (promedio) C, 77.70, H, 6.55 N 6.96

Preparación 35 9-Bencil-6-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

Se agrega 6-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (7.6342 g, 0.038 mol) a un lodo de NaH lavado con pentano (1.9563 g, 0.049 mol) en DMF (43 mL) y después de revolver por 20 min, se agrega bromuro de bencilo (0.58 mL, 0.0011 mol). La mezcla se enfría en un baño de agua fría y se agrega una cantidad adicional de DMF (9 mL) para generar un lodo más líquido. Después de revolver el lodo por 34 min, se somete a partición

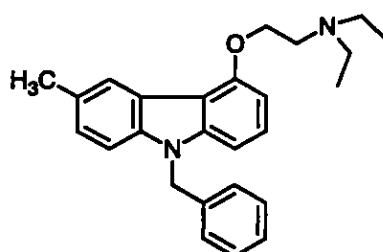
entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad. Los sólidos resultantes se recrystalizan con acetato de etilo/diclorometano/heptano, produciéndose 9.23 g (83%) del compuesto del título. El filtrado obtenido después de la recrystalización se somete a cromatografía en gel de sílice (225 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99), produciéndose 1.14 g (10%) del compuesto del título, *mp* 179-179.5 °C, MS (ESI+) para $C_{20}H_{19}NO$ m/z 290.1 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 2938, 1631, 1521, 1468, 1447, 1386, 1360, 1189, 1105, 953, 795, 757, 731, 702, 654 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.21, 2.46, 2.58, 2.86, 5.30, 7.03, 7.14, 7.28, 8.11. Analisis calculado para $C_{20}H_{19}NO$: C, 83.01, H, 6.62, N, 4.84. Hallado: C, 82.61, H, 6.75, N, 4.76.

Preparación 36 9-Bencil-6-metil-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (11.9436 g, 0.0373 mol) a una mezcla de 9-bencil-6-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (8.93 g, 0.0309 mol), THF seco (42 mL) y DMF seco (30 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C. Después de revolver por 6 h, el THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio diluido/salmuera y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío elevado, produciéndose un aceite. Se agrega hexano al aceite y se precipitan los sólidos. Estos sólidos se purifican por precipitación con diclorometano/acetato de etilo/hexano y se secan al vacío a temperatura ambiente. Los sólidos se combinan con bromuro de litio (3.5386 g, 0.041 mol), carbonato de litio (2.7427 g, 0.037 mol) y DMF seco (72 mL), y se calientan a 120 °C por 1.5 h. Luego el DMF se elimina a vacío elevado y la mezcla se somete a partición entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y la capa acuosa se retrolava con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (300 mL) con eluyente acetato de etilo/heptano (30/70). Las fracciones de producto se vuelven a someter a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente acetato de etilo/heptano (10/90), produciéndose 3.75 g (42%) de 9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-ol que contiene una cantidad importante de 9-bencil-3-bromo-6-metil-9H-carbazol-4-ol en forma de impureza. El material se purifica mediante la reducción del bromuro 9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-ol. La mezcla (2.25 g, 0.0078 mol) se disuelve en THF seco (8 mL), y se agrega a un lodo de hidruro de litio-aluminio (0.7604 g, 0.020 mol) en THF seco (42

mL) La mezcla se revuelve durante la noche a 75-80 °C La mezcla luego se enfría y se agrega agua (0.8 mL) seguida de 15% NaOH (0.8 mL) y luego agua (2.4 mL) Los sólidos se separan por filtración y se lavan con THF El filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente diclorometano (100 %) La recristalización con diclorometano/hexano produce 1.48 g (52%) del compuesto del título, pf 160-161 °C, MS (ESI+) para $C_{20}H_{17}NO$ m/z 288.2 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 3294, 1468, 1450, 1338, 1302, 1281 1238 1147 1117 790, 779 746 720 714 703 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.54, 5.29, 5.47, 6.57 6.93, 7.12, 7.23, 8.12
 Análisis calculado para $C_{20}H_{17}NO$ C, 83.59, H, 5.96, N, 4.87 Hallado C, 83.51, H 6.03, N, 4.94

Ejemplo 45 N-{2-[(9-Bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina



Se calientan 9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-ol (0 0597 g, 0 21 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0565 g, 0 33 mmol), carbonato de potasio (0 1007 g, 0 73 mmol) yoduro de sodio (0 0054 g, 0 036 mmol) y DMF (1 mL) a 85 °C por 4 5 h. Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y éter. La capa acuosa también se lava dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (60 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99 a 3/97 a 5/95), produciéndose 0 0605 g (75%) del compuesto del título que contiene como impureza N-{2-[(9-bencil-3-bromo-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina. Los intentos de purificación de este material a través de la recrystalización no tienen éxito, MS (ESI+) para $C_{26}H_{30}N_2O$ m/z 387 3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1 17, 2 53, 2 78, 3 17, 4 37, 5 47, 6 68, 6 96, 7 11, 7 21-7 34, 8 17.

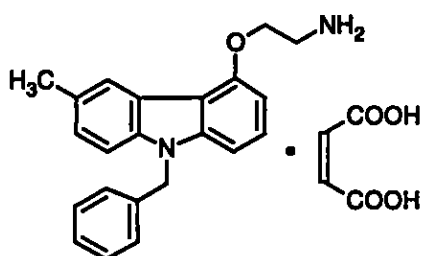
Preparación 37 2-[(9-Bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo

Una mezcla de 9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-ol (1 4172 g, 0 0049 mol), carbonato de potasio (0 8184 g, 0 0059 mol), bromoacetonitrilo (0 75 mL, 0 011 mol) y DMF (18 mL) se revuelve a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla luego se somete a partición entre agua y diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un residuo. Se agrega agua al residuo y se precipitan sólidos. Los sólidos se separan por filtración y se lavan con agua, seguida de un poco de hexano, y luego se secan al vacío a temperatura ambiente. Los sólidos se someten a cromatografía en gel de sílice (150 mL) con eluyente diclorometano (100 %), produciéndose 1 4723 g (91%) del compuesto del título. Una alícuota se recrystaliza con acetato de etilo/hexano, se somete a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (20/80) y luego se vuelve a recrystalizar con acetato de etilo/diclorometano/hexano, pf 188-188 25 °C, MS (ESI+) para $C_{22}H_{18}N_2O$ m/z 327 2 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 1497, 1467, 1447, 1365,

1340, 1305, 1264, 1237, 1152, 1126, 1053, 799, 781, 754, 711 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.54, 5.06, 5.49, 6.73, 7.10, 7.25, 7.36, 8.10. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ C, 80.96, H 5.56, N 8.58. Hallado C, 80.62, H 5.68, N 8.55.

Ejemplo 46

2-[(9-Bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina



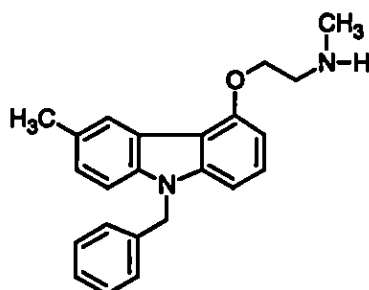
Se agrega borano-metilsulfuro (1.2 mL, 0.013 mol) a una mezcla de 2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo (1.3337 g, 0.0041 mol) en THF seco (35 mL) y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 5.5 h. El exceso de borano luego se hace reaccionar cuidadosamente con metanol y la mezcla se concentra a presión reducida. Se agregan metanol y diclorometano al residuo y la solución se vuelve a concentrar a presión reducida (se repite dos veces). Los sólidos luego se disuelven en metanol/diclorometano con calentamiento y se agrega HCl 4 N (10 mL). La mezcla se revuelve por 15 min y al mismo tiempo se entubia. Luego se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (300 mL) con eluyente metanol/diclorometano (2/98 y 6/94), produciéndose 0.89 g (66%) del compuesto del título. Se forma la sal de 2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina (0.2310 g, 0.70 mmol) con ácido maleico en diclorometano y se recristaliza con metanol/diclorometano/hexano, produciéndose 0.2051 g (66%) de la sal de ácido maleico, pf 187.5-188 °C, MS (ESI+) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ m/z 331.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, IR (desplazamiento) 3027, 2984, 2926, 2887, 1601, 1579, 1497, 1483, 1465, 1364, 1344, 1267, 1150, 865, 747 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 2.52, 3.59, 4.52, 5.54, 6.23, 6.77, 7.09, 7.22, 7.33, 8.16, NH_2 no se observa. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C, 69.94, H 5.87, N 6.27. Hallado C, 69.93, H 5.90, N 6.29.

Preparación 38

2-[(9-Bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilformamida

Se calienta una mezcla de 2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina (0 2974 g, 0 90 mmol), diclorometano (4 mL) y formato de etilo (4 mL) a 62 °C Se agrega una cantidad adicional de diclorometano (6 mL) y formato de etilo (6 mL) Después de 4 h, la mezcla se concentra hasta sequedad y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente metanol/diclorometano (4/96) Los sólidos resultantes se recristalizan con acetato de etilo/diclorometano/hexano, produciéndose 0 2716 g (84%) del compuesto del título, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2 55, 3 94, 4 36, 5 48, 6 11, 6 64, 6 99, 7 11, 7 24, 7 32, 8 06, 8 28

Ejemplo 47 N-{2-[(9-Bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metilamina



Se agrega borano-metilsulfuro (0 12 mL, 0 0013 mol) a una mezcla de 2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilformamida (0 1565 g, 0 0013 mol) en THF seco (3 mL) y la mezcla se revuelve durante la noche a temperatura ambiente El exceso de borano luego se hace reaccionar cuidadosamente con metanol y la mezcla se concentra a presión reducida Se agregan metanol y diclorometano al residuo y la solución se vuelve a concentrar a presión reducida (se repite dos veces) Los sólidos se vuelven a disolver en metanol/diclorometano y se agrega HCl concentrado (27 gotas) Después de revolver la mezcla por 1 3 h, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (40 mL) con eluyente acetona/diclorometano/0 25% NH_4OH (10/90, 20/80 y 50/50), produciéndose 0 1300 g (86%) del compuesto del título, pf 96-96 75 °C, MS (ESI+) para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ m/z 345 2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, IR (desplazamiento) 1600, 1580, 1467, 1449, 1341, 1307 1268 1242, 1151, 1128, 794, 779, 744, 718, 708 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2 54, 2 61, 3 22, 4 39, 5 48, 6 68,

6 96, 7 11, 7 24, 7 31, 8 09 Análisis calculado para $C_{23}H_{24}N_2O$ C, 80 20, H, 7 02, N, 8 13 Hallado C, 79 88, H, 7 15, N, 8 12

Preparación 39 9-(4-Fluorobencil)-6-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

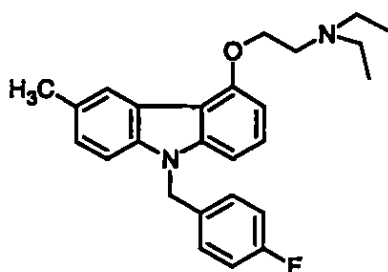
Se agrega 6-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 5457 g, 0 027 mol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 1369 g, 0 0034 mol) en DMF (3 mL) y después de revolver por 20 min, se agrega bromuro de p-fluorobencilo (0 42 mL 0 0034 mol), seguido de una cantidad adicional de DMF (2 mL) Después de revolver el lodo por 2 5 h, se somete a partición entre agua y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad Los sólidos resultantes se someten a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente diclorometano (100%), produciéndose 0 6929 g (82%) del compuesto del título Una alcuota se recrystaliza con acetato de etilo/heptano, pf 209 5-210 °C, MS (ESI+) para $C_{20}H_{18}FNO$ m/z 308 2 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 2939, 1629, 1510, 1467, 1449, 1413, 1362, 1225, 1219, 1190, 1158, 1107, 1094, 832, 797 cm^{-1} , ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 2 23, 2 47, 2 59, 2 85, 5 27, 6 99, 7 05, 7 12, 8 11 Análisis calculado para $C_{20}H_{18}FNO$ C, 78 15, H, 5 90, N, 4 56 Hallado C, 77 64, H, 5 87, N, 4 44

Preparación 40 9-(4-Fluorobencil)-6-metil-9H-carbazol-4-ol

Se agrega bromuro de piridinio perbromuro (0 8153 g, 0 0026 mol) a una mezcla de 9-(4-fluorobencil)-6-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (0 6351 g, 0 0021 mol) en THF seco (4 2 mL) y DMF seco (3 mL) y la mezcla se calienta hasta 75 °C Después de revolver por 6 h, se agrega una cantidad adicional de bromuro de piridinio perbromuro (0 0951 g, 0 30 mmol) y la mezcla se revuelve durante otra hora Después de guardar la mezcla en el congelador durante la noche, se vuelve a calentar durante 40 min más El THF se elimina a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y salmuera Las capas orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio diluido/salmuera y la capa acuosa se retrolava con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad El residuo se combina con bromuro de litio (0 4092 g, 0 0047 mol), carbonato de litio (0 3652 g, 0 0049 mol) y DMF seco (12 mL) y se calienta a 120 °C por 1 5h El DMF se elimina a vacío elevado y la mezcla se somete a partición entre diclorometano y agua Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (100 mL) con eluyente hexano (100%,

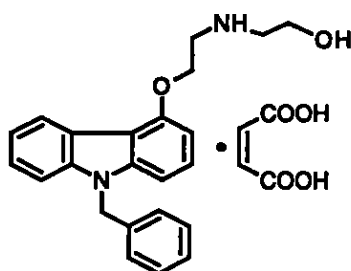
para eliminar el aceite de la muestra) seguido de acetato de etilo (100%) El residuo se vuelve a someter a cromatografía en gel de sílice (125 mL) con eluyente acetato de etilo/heptano (10/90), produciéndose 0 0505 g (8%) del compuesto del título, MS (ESI-) para $C_{20}H_{16}FNO$ m/z 304 1 (M-H), ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2 54, 5 33, 5 43, 6 57, 6 93, 7 08 7 24, 8 12

Ejemplo 48 N,N-Dietil-N-(2-([9-(4-fluorobencil)-6-metil-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)amina



Se calientan 9-(4-fluorobencil)-6-metil-9H-carbazol-4-ol (0 0505 g, 0 17 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetilcloruro (0 0411 g, 0 24 mmol), carbonato de potasio (0 1018 g 0 74 mmol) yoduro de sodio (0 0046 g, 0 031 mmol) y DMF (3 mL) a 85 °C por 3 h Después de enfriarse la mezcla, se somete a partición entre agua y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (60 mL) con eluyente metanol/diclorometano (1/99 a 2/98 a 4/96), produciéndose 0 0332 g (50%) del compuesto del título, MS (ESI+) para $C_{26}H_{29}FN_2O$ m/z 405 3 (M+H)⁺, IR (desplazamiento) 2966, 1601, 1506, 1460, 1339, 1269, 1242, 1218, 1150, 1127, 1054, 790, 781, 746, 717 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1 90, 2 55, 2 80, 3 18, 4 39, 5 46, 6 71, 6 94, 7 07, 7 22, 7 33, 8 19 Análisis calculado para $C_{26}H_{29}FN_2O$ C, 77 20, H, 7 22, N, 6 93 Hallado C, 75 79, H, 7 61, N, 6 55

Ejemplo 49 2-((2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il]oxi)etil)amino)-1-etanol y su sal de ácido maleico



A una mezcla de 9-bencil-4-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol (0 2350 g, 0 618 mmol), etanolamina (0 41 ml, 0 68 mmol) y acetonitrilo (10 ml), se agrega diisopropiletilamina (0 118ml, 0 68 mmol) La mezcla se somete a reflujo a 85 °C por 24 h Luego la mezcla se concentra, se somete a partición entre CH_2Cl_2 y salmuera La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio La cromatografía en columna (30 ml gel de sílice) con eluyente metanol/ CH_2Cl_2 (5/95) produce un aceite, que se convierte en la sal de ácido maleico, produciéndose 0 108 g (37 %) del compuesto del título pf 160 °C, IR (desplazamiento) 1580, 1532, 1499, 1487, 1458, 1380, 1356, 1343, 1334, 1268, 1146, 1113, 748, 714, 705 cm^{-1} , ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3 18, 3 30, 3 69, 4 50, 5 27, 5 64, 5 99, 6 78, 7 09, 7 19, 7 36, 7 57, 8 30, 8 66 Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ C, 66 79, H, 6 02 N, 5 77 Hallado C, 66 58, H, 5 89, N, 5 69

Preparación 41 9H-Carbazol-4-ol

Se combinan 1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (11 59, 0 063 mol), cloruro de litio anhidro (10 76 g, 0 255 mol), cloruro de cobre (II) anhidro (17 73 g, 0 132 mol) y DMF (70 mL) y se calientan a 62 °C por 28 h. La mezcla se enfría y los sólidos resultantes se separan y se lavan con agua seguida de hexano. Los sólidos se trituran cuatro veces en acetato de etilo a 80 °C. El filtrado se lava cada vez con agua y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Los sólidos obtenidos por filtración luego se disuelven en diclorometano/metanol, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. Los sólidos combinados produjeron 12 29 g del intermediario cloro. Una mezcla del intermediario cloro (6 52 g, 0 030 mol), bromuro de litio (5 464 g, 0 063), carbonato de litio (4 530, 0 061 mol) y DMF seco (80 mL) se calienta a 120 °C por 7 5 h y luego se revuelve durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla se somete a partición entre agua y diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (300 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (20/80), produciéndose 2 543 g (42%) del compuesto del título, MS (ESI+) para $C_{12}H_9NO$ m/z 184 1 ($M+H$)⁺, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 32, 6 60, 7 04, 7 27, 7 43, 8 07, 8 29.

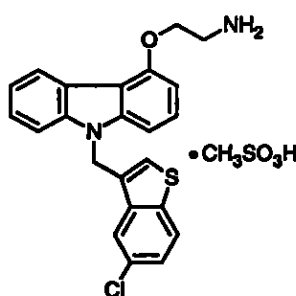
Preparación 42 2-(9H-Carbazol-4-iloxi)acetonitrilo

Se revuelve una mezcla de 9H-carbazol-4-ol (2 543 g, 0 014 mol), carbonato de potasio (0 2 386 g, 0 017 mol), bromoacetonitrilo (2 5 mL, 0 036 mol) y DMF (42 mL) a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla luego se somete a partición entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para producir un residuo. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (200 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (20/80), produciéndose 0 703 g (23%) del compuesto del título, pf 120-120 5 °C, MS (ESI-) para $C_{14}H_{10}N_2O$ m/z 221 0 ($M-H$), IR (desplazamiento) 3399, 1605, 1585, 1508, 1452, 1346, 1336, 1269, 1242, 1212, 1106, 785, 757, 750, 723 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 07, 6 76, 7 21, 7 29, 7 38-7 47, 8 18, 8 28. Análisis calculado para $C_{14}H_{10}N_2O$ C, 75 66, H, 4 53, N, 12 60. Hallado C, 75 41, H, 4 52, N, 12 48.

Preparación 43 2-({9-[(5-Cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-9H-carbazol-4-il}oxi)acetonitrilo

Se agrega 2-(9H-carbazol-4-iloxi)acetonitrilo (0 146 g, 0 66 mmol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 0441 g, 0 0011 mol) en DMF (1 mL) y se revuelve por 20 min a temperatura ambiente Se agrega 3-(bromometil)-5-clorobenzotiofeno (0 229 g, 0 88 mmol) y después de revolver por 1 h la mezcla se somete a partición entre acetato de etilo y agua Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (75 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (20/80) y los sólidos se precipitan con diclorometano/hexano, produciéndose 0 148 g (56%) del compuesto del título, MS (ESI+) para $C_{23}H_{15}ClN_2OS$ m/z 425 2 (M+Na), IR (desplazamiento) 1581, 1460, 1439, 1332, 1279, 1232, 1221, 1155, 1148, 1115, 1079, 833, 780, 752, 717 cm^{-1} , ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5 10, 5 70, 6 72, 6 80, 7 12, 7 28-7 47, 7 80, 7 87, 8 36 Análisis calculado para $C_{23}H_{15}ClN_2OS$ C, 68 57, H, 3 75 N, 6 95 Hallado C, 68 87, H, 4 22, N 6 56

Ejemplo 50 2-((9-[(5-Cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-9H-carbazol-4-il)oxi)etilamina, sal de metansulfonato



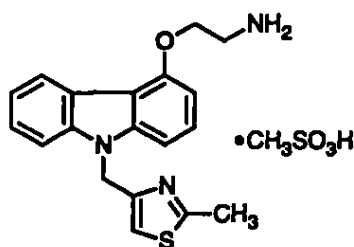
Una mezcla de 2-((9-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-9H-carbazol-4-il)oxi)acetonitrilo (0 0915 g, 0 23 mmol), THF seco (2 mL) y borano-metilsulfuro (0 07 mL, 0 77 mmol) se revuelve a 83 °C por 1 5 h La mezcla luego se enfría, el exceso de borano se hace reaccionar cuidadosamente con metanol y la mezcla se concentra a presión reducida Se agregan metanol y diclorometano dos veces más al residuo y la solución se vuelve a concentrar a presión reducida Con los sólidos se forma un lodo en metanol/diclorometano y se agrega HCl concentrado (aproximadamente 1 5 mL), la mezcla se calienta a 64 °C por 40 min Después de enfriar, la mezcla se concentra hasta sequedad a presión reducida y el residuo se somete a partición entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente metanol/diclorometano (2/98 y 4/96 y 6/94), produciéndose la base libre

deseada La sal de metansulfonato se forma al disolver la base libre (0 0547 g, 0 13 mmol) en diclorometano/metanol y al agregar la solución ácido metansulfónico (0 0 013 g, 0 14 mmol) Se separan los sólidos cristalizados, se lavan con diclorometano, y se secan al vacío a temperatura ambiente produciéndose 0 0481 g (42%) del compuesto del título, $p_f > 256^\circ\text{C}$, MS (ESI+) para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{OS}$ m/z 407 2 ($\text{M}+\text{H}^+$) IR (desplazamiento) 1585, 1457, 1328, 1269, 1240, 1221, 1197, 1180, 1165, 1149, 1044, 783, 772, 750, 717 cm^{-1} , ^1H NMR (CD_3OD) δ 2 71, 3 61, 4 55, 5 82, 6 85, 7 00, 7 20-7 53, 7 86, 8 43 Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{OS} \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$ C, 57 30, H, 4 61, N, 5 57 Hallado C, 56 90, H, 4 68, N, 5 49

Preparación 44 2-({9-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-9H-carbazol-4-il}oxi)acetonitrilo

Se agrega 2-(9H-carbazol-4-iloxi)acetonitrilo (0 143 g, 0 64 mmol) a un lodo de NaH lavado con pentano (0 0825 g, 0 0021 mol) en DMF (1 mL) y se revuelve por 20 min a temperatura ambiente Se agrega clorhidrato de 4-clorometil-2-metiltiazol (0 163 g, 0 89 mmol) y después de revolver por 2 h la mezcla se somete a partición entre acetato de etilo y agua Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir un aceite El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (75 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (20/80 y 40/60) y los sólidos se cristalizan con diclorometano/éter, produciéndose 0 162 g (76%) del compuesto del título, MS (ESI+) para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ m/z 334 2 ($\text{M}+\text{H}^+$) IR (desplazamiento) 1581, 1459, 1440, 1341, 1333, 1275, 1228, 1215, 1182, 1157, 1151, 1113, 782, 754, 718 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 2 74, 5 09, 5 62, 6 38, 6 78, 7 19, 7 31, 7 44, 8 32 Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ C, 68 45, H, 4 53, N, 12 60 Hallado C, 68 27, H, 4 53, N, 12 33

Ejemplo 51 2-({9-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-9H-carbazol-4-il}oxi)etilamina, sal de metansulfonato



Una mezcla de 2-((9-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-9H-carbazol-4-il)oxi)acetonitrilo (0 1229 g, 0 37 mmol), THF seco (3 mL) y borano-metilsulfuro (0 11 mL, 0 0012 mol) se revuelve a 83 °C por 3 h. La mezcla luego se enfria, el exceso de borano se hace reaccionar cuidadosamente con metanol y la mezcla se concentra a presión reducida. Se agregan metanol y diclorometano al residuo, y la solución se vuelve a concentrar a presión reducida (se repite dos veces). Los sólidos se calientan a 60 °C en metanol/diclorometano y HCl concentrado (2mL) por 1 h. Después de enfriar, la mezcla se concentra hasta sequedad a presión reducida y se somete a partición entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. El aceite se somete a cromatografía en gel de sílice (30 mL) con eluyente metanol/diclorometano (2/98 y 4/96), produciéndose 0 0754 g (61%) de la base libre deseada. La sal de metansulfonato se forma al disolver la base libre (0 0696 g, 0 21 mmol) en diclorometano y agregar a la solución ácido metansulfónico (0 0 0201 g, 0 21 mmol). La solución se concentra y los sólidos se recristalizan con acetato de etilo/diclorometano/metanol, produciéndose 0 0400 g (45%) del compuesto del título, pf 228 5-229 0 °C, MS (ESI+) para $C_{19}H_{19}N_3OS$ m/z 338 2 ($M+H$)⁺, IR (desplazamiento) 1458, 1343, 1335, 1269, 1239, 1223, 1182, 1165, 1155, 1119, 1043, 782, 770, 751, 713 cm^{-1} , ^1H NMR (CD_3OD) δ 2 65, 2 69, 3 58, 4 52, 5 60, 6 75, 6 81, 7 23, 7 39, 7 51, 8 38. Análisis calculado para $C_{19}H_{19}N_3OS \cdot CH_4O_3S$ C, 55 41, H, 5 35 N, 9 69. Hallado C, 55 08, H, 5 39, N, 9 54.

Preparación 45 9-Bencil-3,3-dicloro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona

Una mezcla de 9-bencil-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona (0 491 g, 1 78 mmol), cloruro de cobre (II) (1 60 g, 8 92 mmol), LiCl (0 225 g, 5 34 mmol), y DMF (5 mL) se revuelve a 105°C por 2 5 h y luego a 140 °C por 1 h más. Después de enfriar, la mezcla se guarda en la heladera durante la noche y luego se somete a partición entre acetato de etilo y salmuera/bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad. El sólido resultante se usa sin purificación adicional en el paso siguiente (para preparar 9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-ol)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3 03-3 10, 5 35, 7 03, 7 30, 8 31

Preparación 46 9-Bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-ol

Una mezcla de 9-bencil-3,3-dicloro-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona (0 225 g, 1 78 mmol), LiCl (0 225 g, 5 34 mmol), Li_2CO_3 (0 395 g, 5 34 mmol), y DMF (6 mL) se calienta a 135 °C por 45 min. Después de enfriar, la mezcla se somete a partición entre éter etílico y cloruro de amonio acuoso/salmuera y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad. La cromatografía en gel de sílice (40 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (10/90) produce 0 382 g de 9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-ol

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5 48, 6 14, 6 88, 7 11, 7 12, 7 24-7 36, 7 43, 8 37

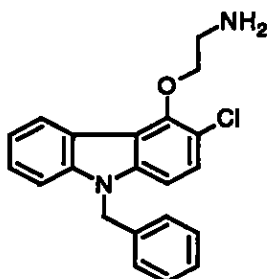
Preparación 47 [(9-Bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo

Una mezcla de 9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-ol (0 227 g, 0 739 mmol), bromoacetonitrilo (0 177 g, 1 48 mmol), carbonato de potasio (0 204 g, 1 48 mmol), y DMF (2 mL) se calienta a 85 °C por 4 h, luego se deja enfriar y se revuelve a temperatura ambiente por 12 h. Se agrega una cantidad adicional de bromoacetonitrilo (0 177 g) y carbonato de potasio (0 204 g) y la mezcla se vuelve a calentar a 85 °C por 2 h. Después de enfriar, la mezcla se combina con una mezcla proveniente de otro experimento efectuado de la misma manera (empezando con 0 15 g de 9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-ol) y las mezclas combinadas se someten a partición entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso/salmuera y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad. La cromatografía en gel de sílice (55 mL) con eluyente acetato de etilo/hexano (10/90) produjo 0 292 g de [(9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo en forma de líquido transparente

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5 07, 5 50, 7 11, 7 15, 7 25-7 47, 7 50, 8 34

Ejemplo 52
metansulfonato

2-[(9-Bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de



A [(9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo (0 292 g, 0 842 mmol) en THF (6 mL) se agrega complejo de borano-metilsulfuro (0 24 mL, 2 53 mmol) La mezcla se revuelve a 80°C por 2 5 h y luego se deja enfriar Se agrega MeOH cuidadosamente al residuo hasta que deja de generarse gas y luego la mezcla se concentra al vacío Se repite el agregado y la eliminación de MeOH dos veces más y luego se agrega MeOH-diclorometano (unos 2 mL cada uno), seguidos de varias gotas de HCl concentrado La mezcla se revuelve durante unos 15 min y luego se lleva a sequedad al vacío Después de una partición con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso y de secar, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (50 mL) con eluyente MeOH/diclorometano (2/98 a 4/96), produciéndose 0 206 g (70%) de 2-[(9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina La sal de metansulfonato se prepara disolviendo la 2-[(9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina en MeOH y diclorometano y agregando ácido metansulfónico (0 0581 g) La mezcla se concentra hasta sequedad al vacío y el residuo se cristaliza con diclorometano/hexano, produciéndose 0 206 g de 2-[(9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de metansulfonato en forma de un sólido cristalino blanco $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1 9, 3 29, 4 31, 5 49, 7 07, 7 12 7 27, 7 35-7 49, 8 32

Preparación 48

9H-Carbazol-4-ol

A una mezcla de 1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (6 02 g, 32 5 mmol) en 1 1 etilenglicol p-dioxano (100 mL) a 80 °C, se agrega cloruro de cobre (II) (21 g, 156 2 mmol) La mezcla se calienta por 20 minutos La mezcla luego se somete a partición entre agua y acetato de etilo Se separan las capas y la capa orgánica se lava tres veces con agua (200 mL) La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se disuelve en DMF (100 mL) al que se agrega bromuro de litio (7 04 g, 81 25

mmol) y carbonato de litio (6.0 g, 81.25 mmol). La mezcla se calienta a 120 °C por 4.5 horas. La mezcla luego se somete a partición entre agua y éter. La capa etérea se lava tres veces con agua (200 mL). La capa etérea se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna de gel de sílice (800 mL), con eluyente CH_2Cl_2 produjo 1.1 g (18%) del compuesto del título,

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.26, 6.57, 7.01, 7.26, 7.41, 8.05, 8.26, Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ C, 78.67, H, 4.95, N, 7.64. Hallado C, 78.04, H, 4.94, N, 7.58.

Preparación 49 (9H-Carbazol-4-iloxi)acetonitrilo

A una mezcla de 9H-carbazol-4-ol (1.1 g, 6.0 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agrega carbonato de potasio (1.66 g, 12 mmol) y bromoacetonitrilo (0.42 mL, 6.0 mmol). La mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla se somete a partición entre agua y CH_2Cl_2 . Las capas se separan y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna de gel de sílice (100 mL), con eluyente CH_2Cl_2 produjo 1.13 g (85 %) del compuesto del título, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.4, 6.81, 7.18, 7.36, 7.46, 8.09, Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ C, 75.66, H, 4.53, N, 12.60. Hallado C, 75.18, H, 4.56, N, 12.54.

Preparación 50 2-(9H-Carbazol-4-iloxi)etilamina

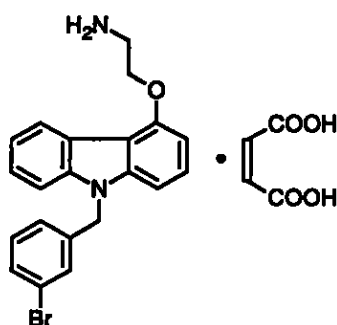
A una mezcla de (9H-carbazol-4-iloxi)acetonitrilo (1.13 g, 5.1 mmol) en THF seco (50 mL) se agrega complejo de borano-metilsulfuro (1.4 mL, 15.3 mmol). La mezcla se calienta a 85 °C por 6 h. Se agrega metanol lentamente hasta que deja de generarse gas. Los disolventes se eliminan a presión reducida. Se agrega metanol (20 mL) y luego se elimina a presión reducida. Se agregan metanol (50 mL) y ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a 65 °C durante la noche. La mezcla se neutraliza con carbonato de potasio saturado y se somete a partición entre agua y CH_2Cl_2 . Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna de gel de sílice (200 mL), con eluyente $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/96), produjo 0.61 g (53 %) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 3082, 1608, 1585, 1456, 1443, 1346, 1336, 1303, 1252, 1222, 1098, 911, 782, 750, 719 cm^{-1} . ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.05, 4.13, 6.65, 7.03, 7.12, 7.24, 7.31, 7.41, 8.12, Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ C, 74.31, H, 6.24, N, 12.38. Hallado C, 73.90, H, 6.32, N, 12.14.

Preparación 51

ter-Butil 2-(9H-carbazol-4-iloxi)etilcarbamato

A una mezcla de hidróxido de sodio (0.1 g, 2.6 mmol) en agua (60 mL), se agrega 2-(9H-carbazol-4-iloxi)etilamina (0.59 g, 2.6 mmol) en THF (10 mL). Se agrega lentamente anhídrido Boc (0.567 g, 2.6 mmol) y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se somete a partición entre agua y CH_2Cl_2 . Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (50 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para producir 0.84 g (100 %) del compuesto del título, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46, 3.75, 4.3, 5.1, 6.6, 7.05, 7.3, 7.32, 7.4, 8.12, 8.25. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ C, 69.92, H, 6.79, N, 8.58. Hallado C, 66.47, H, 6.60, N, 7.94.

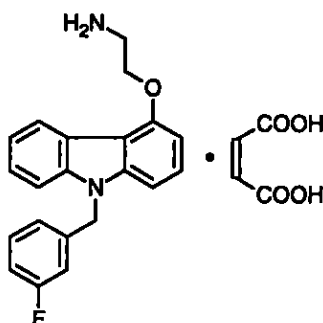
Ejemplo 53 2-[[9-(3-Bromobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi]etilamina, sal de ácido maleico



A una solución de hidruro de sodio (0.0059 g, 0.375 mmol) en DMF seco (2 mL) se agrega ter-butyl 2-(9H-carbazol-4-iloxi)etilcarbamato (0.08 g, 0.245 mmol). La mezcla se revuelve por ½ h a temperatura ambiente. Se agrega 1-bromo-3-(bromometil)benceno (0.062 g, 0.248 mmol) y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se somete a partición entre agua y CH_2Cl_2 . Las capas se separan y la capa orgánica se lava tres veces con agua (5 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se agrega TFA (2 mL). La mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se neutraliza con carbonato de potasio saturado. Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (5 mL). La cromatografía en columna de gel de sílice (100 mL), con eluyente CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH (95/4/1), produjo un aceite. El aceite se convierte a la sal de ácido maleico, produciéndose 0.0731 g (58%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 1623, 1581, 1499, 1482, 1460, 1353, 1332, 1273, 1113, 1019, 999, 861, 782, 749, 717 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.4, 4.4, 5.7, 6.0, 6.8, 7.04, 7.25, 7.37, 8.0, 8.36, Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C 58.72, H, 4.53, N, 5.48 Br 15.63 Hallado C 58.37, H, 4.66, N 5.37

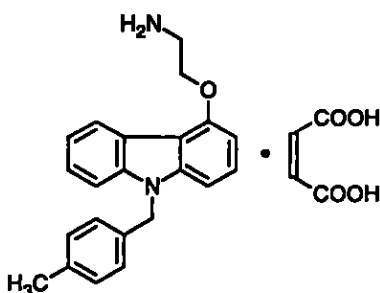
Ejemplo 54 2-([9-(3-Fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 53

IR (desplazamiento) 3051, 2938, 1618, 1586, 1500, 1485, 1460, 1360, 1335, 1271, 1247, 862, 781, 750, 715 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_1\text{F}_1\text{H}$ m/z 335.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.43, 4.4, 5.7, 6.0, 6.8, 6.9, 7.0, 7.3, 7.4, 7.6, 8.0, 8.4, Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C 66.66, H, 5.15, N, 6.22 Hallado C, 65.62, H, 5.21, N, 6.01

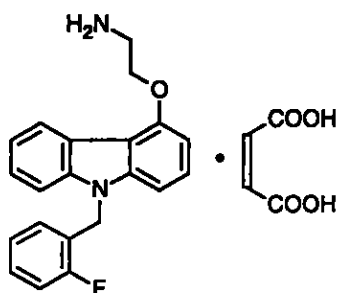
Ejemplo 55 2-([9-(4-Metilbencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina sal de ácido maleico



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 53

IR (desplazamiento) 1581, 1531, 1499, 1483, 1461, 1353, 1343, 1333, 1112, 1019, 998, 861, 782, 750, 715 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_1$ m/z 331.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.19, 3.4, 4.4, 5.6, 6.0, 6.7, 7.0, 7.18, 7.24, 7.4, 8.0, 8.3, Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C, 69.94, H, 5.87, N, 6.27 Hallado C, 68.73, H, 5.95, N, 5.93

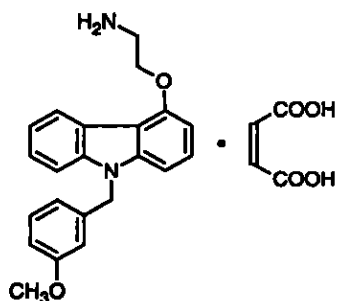
Ejemplo 56 2-([9-(2-Fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 53

IR (desplazamiento) 3046, 1623, 1585 1488, 1460, 1352, 1334 1275, 1177, 1145, 1113, 861, 782, 749 714 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{F}_1\text{O}_1$ Anal m/z 335 3 ($\text{M}+\text{H}^+$) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3 4 4 4 5 69, 6 02, 6 7, 6 78, 6 98, 7 26, 7 37, 7 56, 8 04, 8 35, Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C, 66 66 H, 5 15, N, 6 22 Hallado C, 66 10, H, 5 20, N, 6 06

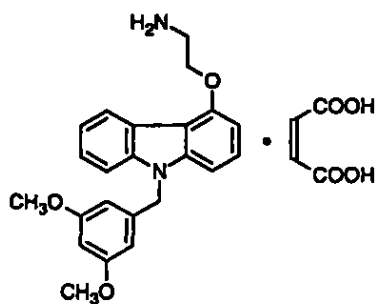
Ejemplo 57 2-([9-(3-Metoxibencil)-9H-carbazol-4-yl]oxi)etilamina sal de ácido maleico



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 53

IR (desplazamiento) 3045, 3005, 2947, 1622, 1598, 1531, 1488, 1459, 1353, 1336, 1271, 864, 752, 748, 718 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ Anal m/z 346 5 ($\text{M}+\text{H}^+$) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3 43, 3 63, 4 41, 5 6, 6 0, 6 5, 6 69, 6 78, 7 2, 7 4, 7 6, 8 0, 8 34, Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C, 67 52, H, 5 67, N, 6 06 Hallado C, 66 81, H, 5 73, N, 5 87

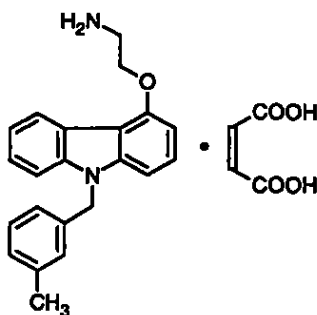
Ejemplo 58 2-([9-(3,5-Dimetoxibencil)-9H-carbazol-4-yl]oxi)etilamina, sal de ácido maleico



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 53

IR (desplazamiento) 3046, 3001 2958, 2837 1596, 1551 1532, 1499 1482 1459, 1351, 1205, 1157, 748, 711 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z 377 4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3 42 3 61 4 41 5 6, 6 0 6 2, 6 3, 6 8 7 2 7 4 7 6 8 0 8 3 Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C, 65 84, H, 5 73 N 5 69 Hallado C, 65 21, H 5 89 N, 5 42

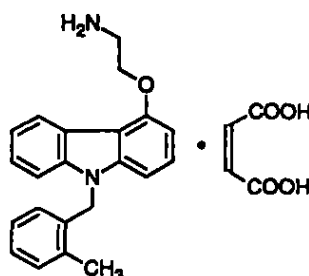
Ejemplo 59 2-([9-(3-Metilbencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina, sal de ácido maleico



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 53

IR (desplazamiento) 3053, 3026, 2958, 1579, 1535, 1525, 1517, 1499, 1483, 1460, 1355, 1334, 1271, 751, 716 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ m/z 331 34 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3 43, 4 41, 5 59, 6 04, 6 77, 7 02, 6 99 7 2, 7 37, 7 55, 8 0, 8 34, Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C, 69 94, H, 5 87, N, 6 27 Hallado C, 67 42, H, 5 80, N, 5 75

Ejemplo 60 2-([9-(2-Metilbencil)-9H-carbazol-4-il]oxi)etilamina sal de ácido maleico



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 53

IR (desplazamiento) 1627, 1595 1580 1531, 1517, 1498, 1483, 1460 1352, 1343, 1272,

861 749, 739, 716 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_1$ m/z 331 35 ($\text{M}+\text{H}^+$) ^1H NMR

($\text{DMSO}-d_6$) δ 2 4 3 5 4 4, 5 6, 6 0 6 04, 6 78, 6 86 7 1, 7 23, 7 33 7 42, 8 06, 8 38,

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ C, 69 94, H, 5 87, N, 6 27 Hallado C, 69 08,

H, 6 04, N, 5 97

Preparación 52

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

A una mezcla de 4-metoxifenilhidrazina (0 359 g, 2 06 mmol) en tolueno (30 mL) se agrega 1,3 ciclohexanodiona (0 231 g, 2 06 mmol) La mezcla se somete a reflujo por 30 minutos El tolueno se elimina a presión reducida y el residuo se tritura en CH_2Cl_2 CH_3OH (95 5) Se filtra un sólido blanco, produciéndose 0 2903 g (65%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 3160, 3141, 3114, 3064 1619, 1588 1474, 1434 1277, 1215, 1140, 1015 844, 802, 791 cm^{-1} MS (ESI+) para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_2$ m/z 216 ($\text{M}+\text{H}^+$) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2 08, 2 39 2 , 3 74, 6 74, 7 25, 7 43, Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ C, 72 54, H, 6 09, N, 6 51 Hallado C, 71 48, H, 6 06, N, 6 45

Preparación 53

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

A un lodo de 60 % hidruro de sodio (0 76 g, 19 6 mmol) en DMF (20 mL) se agrega 6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (3 84 g, 17 8 mmol) a lo largo de 5 minutos, y bromuro de bencilo (2 4 mL, 19 6 mmol) La mezcla se calienta hasta 50 °C por 1 hora y luego se deja a temperatura ambiente durante la noche La mezcla se somete a partición entre agua y CH_2Cl_2 Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (200 mL) y se concentra El residuo se tritura en hexanos y se filtra produciéndose 4 45 g (80%) del compuesto del título, pf 174 – 175 °C, IR (desplazamiento) 2939, 1633, 1484 1467, 1448, 1349 1276 1242, 1159 1130, 1099, 854, 791, 762, 710 cm^{-1} ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2 1, 2 , 2 93, 3 75, 5 44, 6 77, 7 09, 7 28, 7 39, 7 51, Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ C, 78 66, H, 6 27, N 4 59 Hallado C, 78 45, H, 6 31, N 4 58

Preparación 54

9-Bencil-6-metoxi-9H-carbazol-4-ol

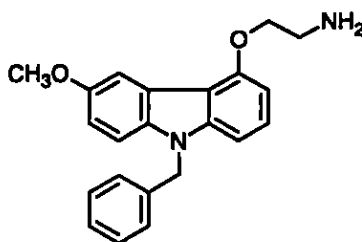
A una mezcla de 9-bencil-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (4.23 g, 13.85 mmol) en etilenglicol p-dioxano ((1:1) 150 mL) se agrega cloruro de cobre (II) (9.31 g, 69.26 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C por 30 minutos. La mezcla se somete a partición entre agua y Et₂O. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (100 mL). La capa eterea se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en DMF (50 mL) al cual se agrega bromuro de litio (2.45 g, 28.3 mmol) y carbonato de litio (2.09 g, 28.3 mmol). La mezcla se calienta a 120 °C por 5 h. La mezcla se somete a partición entre agua y acetato de etilo. Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (200 mL). La cromatografía en columna (250 mL) de gel de sílice con eluyente acetato de etilo/ hexanos (20/80) produjo 2.5 g (73 %) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 3471, 1482, 1469, 1450, 1328, 1198, 1171, 1144, 805, 799, 780, 745, 724, 717, 701 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.82, 5.54, 6.56, 6.97, 7.14, 7.23, 7.43, 7.72. Análisis calculado para C₂₀H₁₇NO₂: C, 79.18, H, 5.65, N, 4.62. Hallado: C, 78.99, H, 5.75, N, 4.63.

Preparación 55

[(9-Bencil-6-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo

A una mezcla de 9-bencil-6-metoxi-9H-carbazol-4-ol (1.21 g, 4.0 mmol) en DMF (25 mL) se agrega carbonato de potasio (2.07 g, 15 mmol) y bromoacetonitrilo (0.7 mL, 10 mmol). La mezcla se calienta a 120 °C durante la noche. La mezcla se somete a partición entre agua y Et₂O. La capa orgánica se lava dos veces con agua (100 mL) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se hace pasar por un bloque de gel de sílice. Los filtrados se concentran hasta sequedad, produciéndose 0.43 g (31%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 1487, 1469, 1449, 1439, 1291, 1275, 1211, 1181, 1170, 1147, 1120, 775, 745, 705, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.94, 5.06, 5.48, 6.77, 6.99, 7.24, 7.36, 7.81. Análisis calculado para C₂₂H₁₈N₂O₂: C, 77.17, H, 5.30, N, 8.18. Hallado: C, 76.68, H, 5.31, N, 8.08.

Ejemplo 61 2-[(9-Bencil-6-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina



A una mezcla de [(9-bencil-6-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo (0.43 g, 1.26 mmol) en THF seco (20 mL) se agrega complejo de borano-metilsulfuro (0.36 mL, 3.8 mmol). La mezcla se calienta a 85°C durante la noche. Se agrega lentamente metanol a la mezcla hasta que deja de generarse gas. Los disolventes se eliminan a presión reducida. Se agrega metanol (20 mL) y luego se elimina a presión reducida. Se agregan metanol (50 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) a la mezcla y se calienta a 65°C durante la noche. La mezcla se neutraliza con carbonato de potasio saturado y se somete a partición entre agua y CH₂Cl₂. Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (100 mL). El CH₂Cl₂ se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. La cromatografía en columna de gel de sílice (60 mL) con eluyente 4% CH₃OH en CH₂Cl₂ produjo 0.371 g (85 %) del compuesto del título. IR (desplazamiento) 1581, 1488, 1467, 1452, 1440, 1343, 1323, 1289, 1271, 1211, 1167, 1150, 1031, 742, 727 cm⁻¹. HRMS (FAB) Calculado para C₂₂H₂₂N₂O₂ + H⁺, 347.1759, hallado 347.1761. % Agua (KF) 0.17. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.28, 3.92, 4.28, 5.47, 6.65, 6.95, 7.02, 7.09, 7.21, 7.32, 7.87. Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O₂: C, 76.15, H, 6.41, N, 8.07. Hallado: C, 75.90, H, 6.38, N, 7.99.

Preparación 56

7-Metoxi-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

A una mezcla enfriada de m-anisidina (10 g, 81 mmol) en agua (200 mL) y ácido clorhídrico concentrado (25 mL) se agrega nitrato de sodio (5.6 g, 81 mmol) disuelto en agua (30 mL). La mezcla se revuelve a 5°C por una hora. A esto se agrega cloruro de estaño (II) dihidratado (36.6 g, 162 mmol) disuelto en ácido clorhídrico concentrado (75 mL). La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se revuelve por 1 h. Se agrega 1,3-ciclohexanodiona (9.1 g, 81 mmol) y la mezcla se revuelve por 2 h. La mezcla se neutraliza lentamente con 10% NaOH. Los sólidos filtrados se lavan con agua (500 mL). Luego se forma un lodo con los sólidos y acetonitrilo (600 mL), se filtra y se lava con

acetonitrilo (200 mL) Los filtrados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran El residuo se somete a reflujo en TFA (70 mL) por 18 h La mezcla se somete a partición entre agua y CH_2Cl_2 La capa orgánica se separa y se lava dos veces con agua (200 mL) La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro se filtra y se concentra Se agrega acetato de etilo (100 mL) al residuo y se filtran los sólidos produciéndose 2.29 g (13%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 3156, 3118, 3073, 1620, 1583, 1501, 1470, 1451, 1288, 1196, 1178, 1153, 1142, 1107, 830 cm^{-1} ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.08, 2.7, 2.9, 3.8, 6.7, 6.9, 7.8, Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ C, 72.54, H, 6.09, N, 6.51 Hallado C, 60.95, H, 5.18, N, 5.61

Preparación 57 9-Bencil-7-metoxi-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona

A un lodo de hidruro de sodio (0.26 g, 11 mmol) en DMF seco (50 mL) se agrega 7-metoxi-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (2.2 g, 10.2 mmol) La mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 30 min A esto se agrega bromuro de bencilo (1.3 mL, 11 mmol) La mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche La mezcla se somete a partición entre agua y Et_2O Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (200 mL) La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra La cromatografía en columna (200 mL) de gel de sílice con eluyente $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2/98) produjo 1.7 g (55%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 1638, 1628, 1578, 1535, 1497, 1461, 1449, 1357, 1266, 1200, 1149, 1105, 834, 807, 700 cm^{-1} ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.2, 2.6, 2.8, 3.8, 6.7, 6.9, 7.0, 7.3, 8.1 Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ C, 78.66, H, 6.27, N, 4.59 Hallado C, 78.29, H, 6.39, N, 4.53

Preparación 58 9-Bencil-7-metoxi-9H-carbazol-4-ol

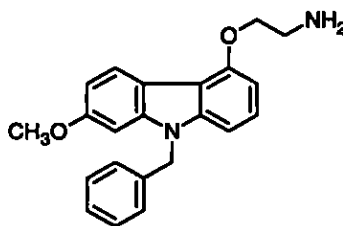
A una mezcla de 9-bencil-7-metoxi-1,2,3,9-tetrahidro-4H-carbazol-4-ona (1.65 g, 5.4 mmol) en 1,1-p-dioxano etilenglicol (50 mL) a 80 °C se agrega cloruro de cobre (II) (3.6 g, 27 mmol) La mezcla se calienta por 17 minutos La mezcla se somete a partición entre agua y acetato de etilo Las capas se separan y la capa de acetato de etilo se lava dos veces con agua (200 mL) El acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio anhidro se filtra, y se concentra El residuo se disuelve en DMF (50 mL) Se agregan bromuro de litio (0.94 g, 10.8 mmol) y carbonato de litio (0.8 g, 10.8 mmol) y la mezcla se calienta hasta 120 °C por 6 horas La mezcla se somete a partición entre agua y acetato de etilo Las capas se separan y la capa de acetato de etilo se lava dos veces con agua (200 mL) El acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio anhidro se filtra y se concentra La

cromatografía en columna de gel de sílice (100 mL), con eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (96/4), produjo 1.0 g (61%) del compuesto del título, IR (desplazamiento) 1607, 1465, 1334, 1330 1320, 1276, 1251, 1207, 1102, 809, 745, 740, 722, 711, 696 cm^{-1} ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.9 5.4, 6.6 6.8 6.9 7.2 7.2 8.2), Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ C, 79.18, H 5.65 N 4.62 Hallado C, 78.35 H 5.66 N 4.55

Preparación 59 [(9-Bencil-7-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo

A una mezcla de 9-bencil-7-metoxi-9H-carbazol-4-ol (0.86 g 2.8 mmol) en DMF (30 mL) se agrega carbonato de potasio (1.17 g, 8.5 mmol) y bromoacetonitrilo (0.56 mL 8.0 mmol). La mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se somete a partición entre agua y CH_2Cl_2 . Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna (100 mL) de gel de sílice con eluyente CH_2Cl_2 produjo 0.9 g (94%) del compuesto del título, ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.86 5.04, 5.46, 6.73, 6.82, 6.87, 7.05, 7.14, 7.28, 8.15, Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ C, 77.17, H, 5.30, N, 8.18 Hallado C 76.00 H 5.32 N, 8.43

Ejemplo 62 2-[(9-Bencil-7-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina



A una mezcla de [(9-bencil-7-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]acetonitrilo (0.9 g, 2.6 mmol) en THF seco (50 mL) se agrega complejo de borano-metilsulfuro (0.75 mL, 7.9 mmol). La mezcla se calienta a 40 °C durante la noche. Se agrega metanol lentamente a la mezcla hasta que ya no se genera más gas. Los disolventes se eliminan a presión reducida. Se agrega metanol (50 mL) al residuo y luego se elimina a presión reducida. Se agregan metanol (100 mL) y ácido clorhídrico concentrado (3 mL) al residuo. La mezcla se calienta a 75 °C por 2.5 h. La mezcla se neutraliza con carbonato de potasio saturado y se somete a partición entre agua y acetato de etilo. Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra. La cromatografía en columna de gel de sílice (100 mL) con eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) produjo 0.52 g (58%) del compuesto del título. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ

2 48, 3 8, 4 12, 5 59, 6 69, 6 8, 7 14, 7 2, 8 03, Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_2$ C, 76 28 H 6 40, N 8 09 Hallado C, 76 00, H, 6 54, N, 7 92

FIGURA A

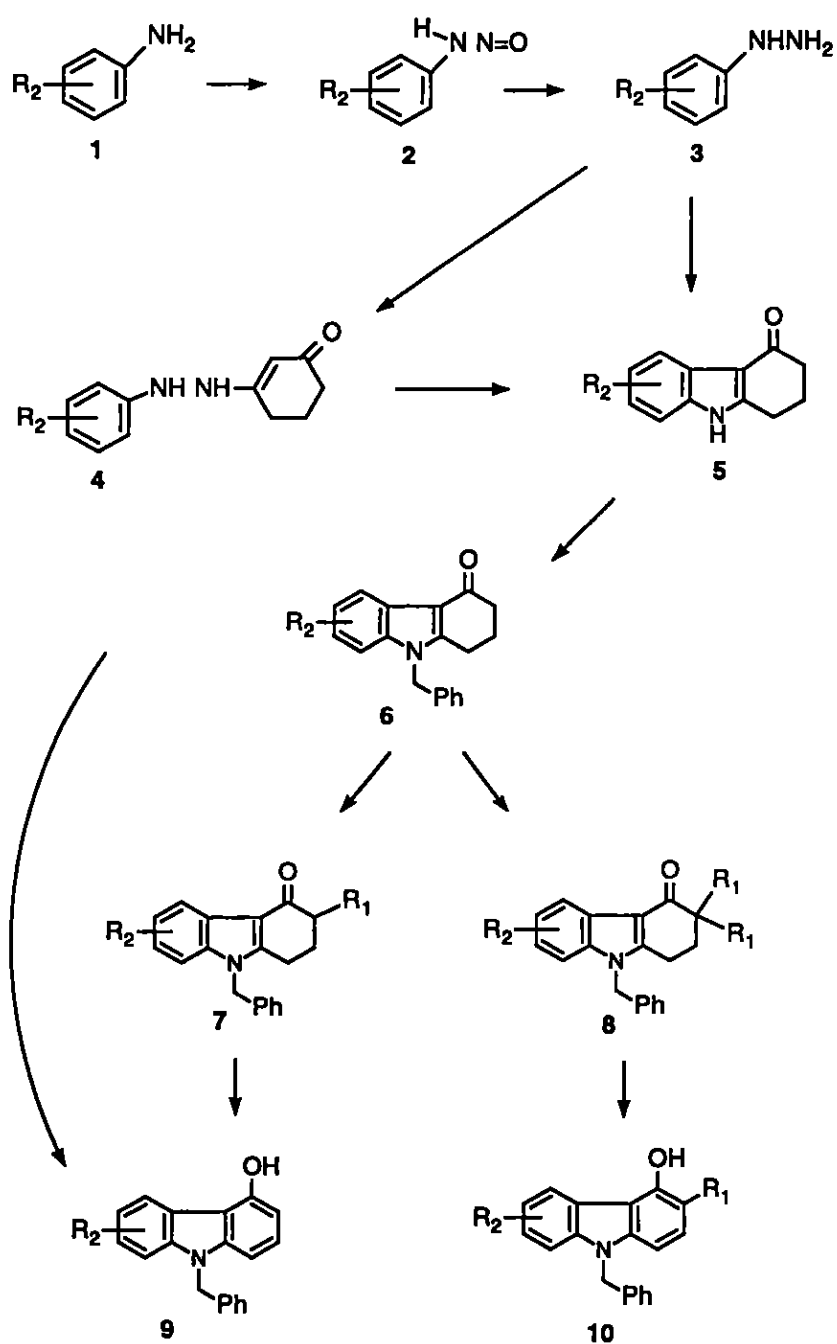


FIGURA B

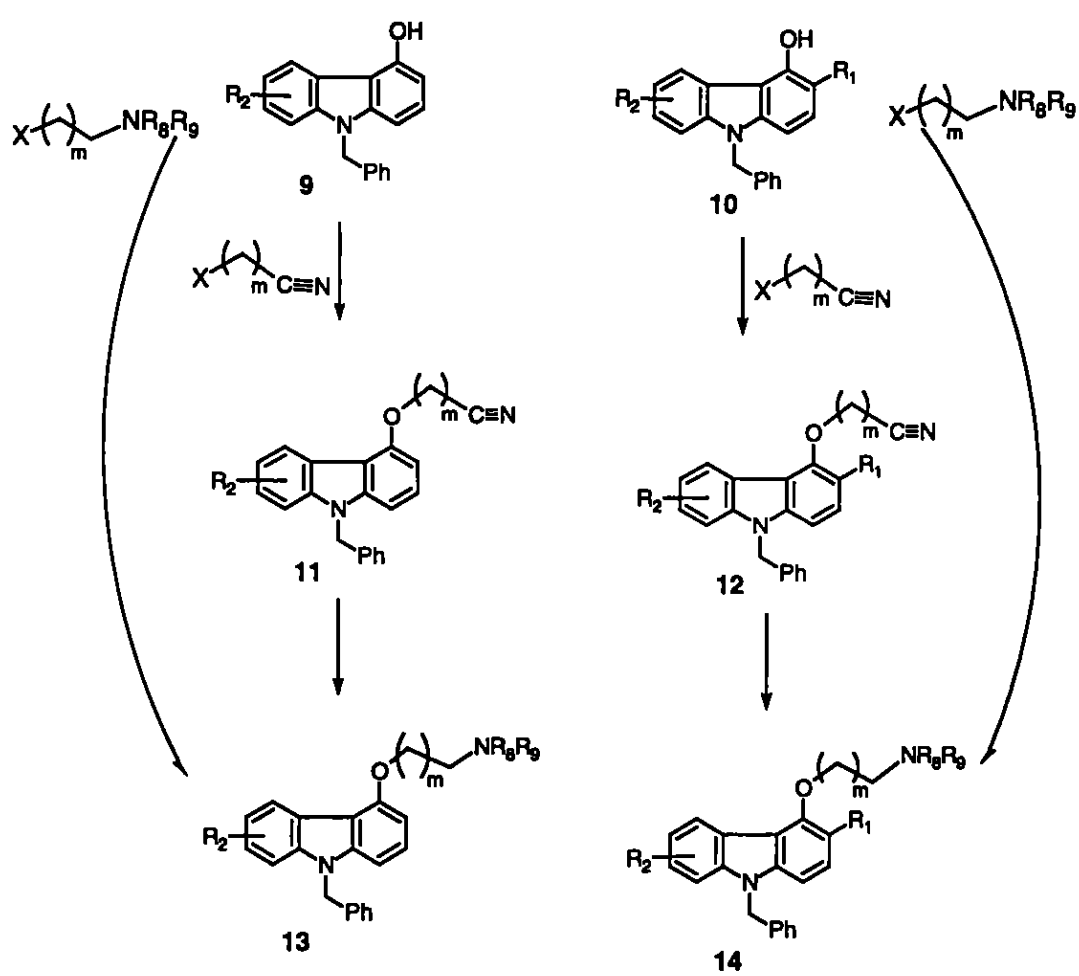
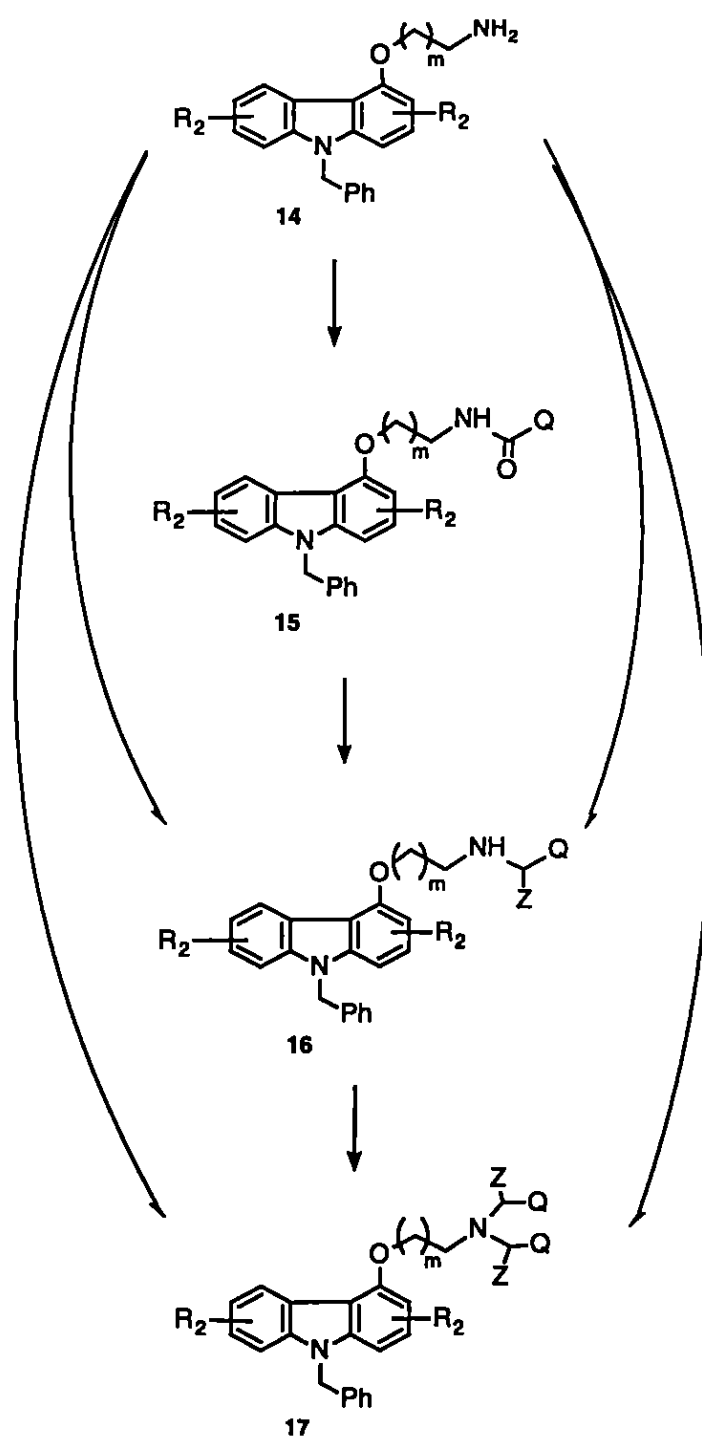
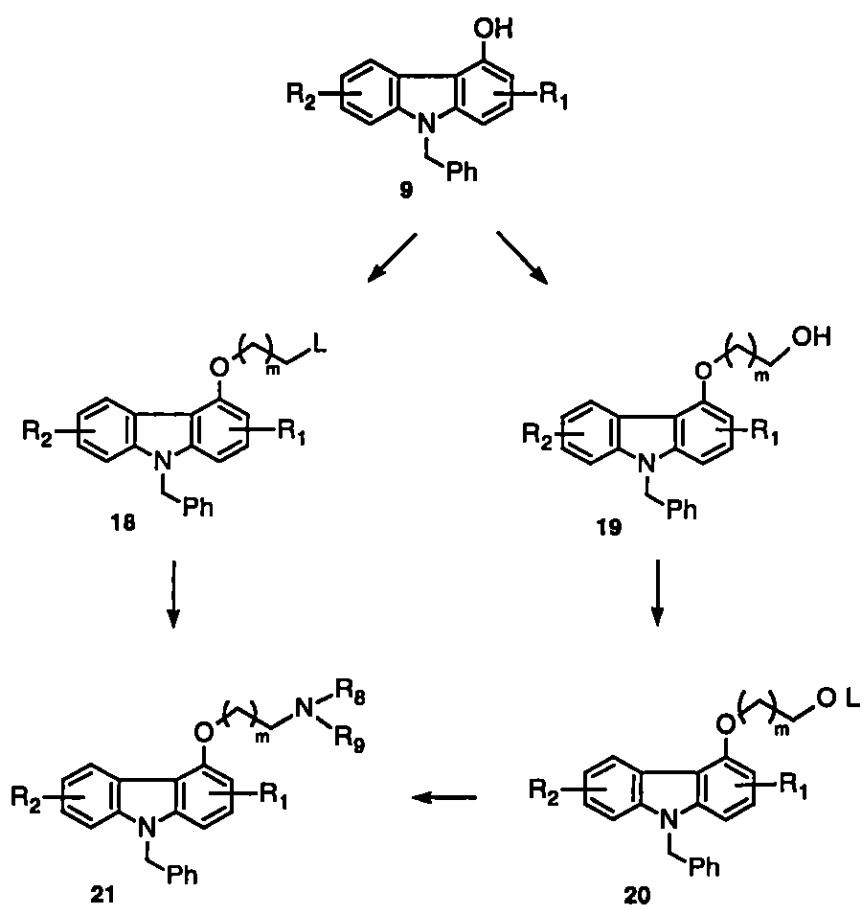


FIGURA C



28
99

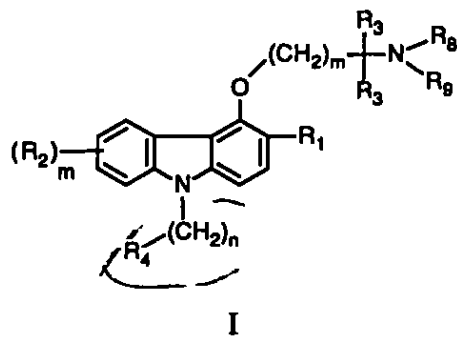
FIGURA D



REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es

1 Un compuesto de la fórmula I



o su sal farmacéuticamente aceptable, racemato solvato, tautómero, isómero óptico o su derivado profármaco, en donde

R₁ es

- (a) H,
- (b) halo, o
- (c) C₁₋₆ alquilo,

cada R₂ es independientemente

- (a) H,
- (b) halo,
- (c) -OH,
- (d) -CN,
- (e) -CF₃,
- (f) -O(C₁₋₆)alquilo,
- (g) C₁₋₆ alquilo,
- (h) C₃₋₆ cicloalquilo,
- (i) -NR₅R₆,
- (j) -CONR₅R₆,
- (k) -SO₂NR₅R₆,
- (l) -COOR₇,
- (m) -OCF₃, o
- (n) fenilo, opcionalmente substituido con halo, OH, O(C₁₋₄) alquilo, o C₁₋₆ alquilo,

cada R₃ es independientemente

- (a) H,
- (b) C₁₋₆ alquilo, o

- (c) C_{3-6} cicloalquilo,

R_4 es

- (a) arilo o *C₆ es arilo*
 (b) heteroarilo

R_5 y R_6 son independientemente

- (a) H,
 (b) C_{1-6} alquilo o
 (c) C_{3-6} cicloalquilo

R_7 es

- (a) H
 (b) C_{1-6} alquilo, o
 (c) (C_{1-3} alquil)-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con R_3

R_8 y R_9 son independientemente

- (a) H,
 (b) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con arilo heteroarilo, o C_{3-6}

cicloalquilo,

- (c) C_{2-6} alqueno,
 (d) C_{3-6} cicloalquilo,
 (e) C_{2-6} alquilo sustituido con R_{10}
 (f) -CHO, siempre que solamente uno de R_8 y R_9 sea CHO, y el otro sea H,
 (g) arilo, *C₆ es arilo*
 (h) heterociclo en donde el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono al nitrógeno al cual está unido, o

(i) R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico en donde el anillo heterocíclico puede tener uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y $N(Y)$, y en donde los átomos de carbono del anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R_{14} ,

R_{10} es

- (a) -OH,
 (b) -O(C_{1-4} alquilo), opcionalmente el alquilo está sustituido con OH,
 (c) -O(C_{1-4} alquil)- $NR_{11}R_{12}$,
 (d) heterociclo o
 (e) -CO₂ R_5

R_{11} y R_{12} son independientemente

100
100

- (a) H, o
- (b) C₁₋₄ alquilo,

arilo es fenilo o naftilo opcionalmente substituido con uno o más R₁₃,

heteroarilo es un radical que es un anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros, con uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo integrado por oxígeno, azufre, y N(X), o un radical que es un anillo aromático bicíclico ortofusionado de nueve o diez miembros, que tiene uno dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo integrado por oxígeno, azufre, y N(X) en donde los átomos de carbono del heteroarilo pueden estar substituidos con R₁₃

heterociclo es un radical que es un anillo heterocíclico parcialmente saturado o no saturado, de cinco, seis o siete miembros, con uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y N(Y), en donde los átomos de carbono del anillo heterocíclico pueden estar substituidos con R₁₄,

X esta ausente o es H o C₁₋₄ alquilo,

Y es

- (a) H
- (b) C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituido con arilo o heteroarilo,
- (c) C₃₋₆ cicloalquilo, o
- (d) C₂₋₆ alquilo substituido con -OH, -O(C₁₋₄ alquilo), -O(C₁₋₄ alquil)-NR₁₁R₁₂, -CO₂R₅, o NHCHO, o
- (e) -OH,

R₁₃ es

- (a) halo,
- (b) -OH,
- (c) -CN
- (d) -CF₃,
- (e) -O(C₁₋₆)alquilo,
- (f) C₁₋₆ alquilo,
- (g) C₃₋₆ cicloalquilo,
- (h) -NR₅R₆
- (i) -CONR₅R₆,
- (j) -SO₂NR₅R₆,
- (k) -COOR₇,
- (l) -OCF₃, o

(m) fenilo opcionalmente substituido con halo, OH, O(C₁₋₄) alquilo, o C₁₋₆ alquilo,

R₁₄ es

- (a) C₁₋₆ alquilo
- (b) C₃₋₆ cicloalquilo
- (c) C₂₋₆ alquilo substituido con -OH -O(C₁₋₄ alquilo) -O(C₁₋₄ alquil)-NR₁₁R₁₂ o -CO₂R₅
- (d) -OH o
- (e) oxo (=O)

m es 1, 2, 3 ó 4,

n es 1, 2, 3, ó 4,

En el C₃₋₆ cicloalquilo de cada una de las definiciones anteriores cada uno puede estar substituido independientemente con -OH, C₁₋₄ alquilo, u oxo (=O), y con las siguientes condiciones

- (a) cuando R₄ es 4-fluorofenilo n es 1 m es 1, cada R₃ es independientemente hidrógeno, R₈ y R₉ es independientemente -CH₂CH₃, entonces R₂ no puede ser fluoro o cloro en la posición C-6 de la fórmula I
- (b) cuando n es 1 m es 1, R₂, R₃, R₈ o R₉ son hidrógeno R₄ es 4-tiazolilo entonces dicho 4-tiazolilo no puede estar substituido con 4-clorofenilo,
- (c) cuando n es 1, m es 1, R₂, R₃, R₈ o R₉ son hidrogeno entonces R₄ no es 4-piridilo,
- (d) cuando n es 1, m es 1, R₂, R₃, R₈ o R₉ son hidrógeno entonces R₄ no es 2-bromofenilo o 4-bromofenilo

2 Un compuesto de la aseveración 1 en donde R₁ es H CH₃, fluoro o cloro

3 Un compuesto de la aseveración 1 en donde R₁ es H

4 Un compuesto de la aseveración 1, 2 ó 3 en donde R₂ es H halo -OH, -CN -CF₃ -O(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -NR₅R₆, -CONR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, -COOR₇, o fenilo, opcionalmente substituido con halo, OH, O(C₁₋₄) alquilo o C₁₋₆ alquilo, en donde R₅, R₆ y R₇ son iguales a lo que se define en la aseveración 1

5 Un compuesto de la aseveración 1, 2 ó 3 en donde R₂ es halo, o C₁₋₆ alquilo

- 6 Un compuesto de la aseveración 1, 2 ó 3 en donde R_2 es H
- 7 Un compuesto de la aseveración 1, 2 ó 3 en donde R_2 es cloro o fluoro
- 8 Un compuesto de la aseveración 1, 2 ó 3 en donde R_2 es metilo
- 9 Un compuesto de la aseveración 5 ó 6 en donde m es 1
- 10 Un compuesto de la aseveración 4 en donde R_4 es heteroarilo
- 11 Un compuesto de la aseveración 4 en donde R_4 es fenilo opcionalmente substituido con fluoro o cloro
- 12 Un compuesto de la aseveración 10 en donde R_4 es piridilo, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, imidazol o tiazol
- 13 Un compuesto de la aseveración 10 en donde R_4 es 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo ó 5-cloro-1-benzotiofen-3-ilo
- 14 Un compuesto de la aseveración 4 en donde cada R_3 es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo
- 15 Un compuesto de la aseveración 4 en donde cada R_3 es independientemente H
- 16 Un compuesto de la aseveración 4 en donde R_8 y R_9 son independientemente
 - (a) H,
 - (b) C_{1-6} alquilo, opcionalmente substituido con arilo heteroarilo o C_{3-6} cicloalquilo,
 - (c) C_{2-6} alqueno,
 - (d) C_{3-6} cicloalquilo,
 - (e) C_{2-6} alquilo substituido con R_{10} ,
 - (f) -CHO,
 - (g) arilo,

(h) heterociclo, en donde el heterociclo está unido a través del átomo de carbono al nitrógeno al cual está unido o

(i) R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico en donde el anillo heterocíclico puede tener uno dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo integrado por oxígeno azufre y N(Y) y en donde los átomos de carbono del anillo heterocíclico están opcionalmente substituidos con uno o dos R_{14} en donde R_{10} e Y son iguales a lo que se define en la aseveración 1

17 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H R_9 es H

18 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H, R_9 es C_{1-6} alquilo, C_{2-4} alqueno, o $-CHO$

19 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H R_9 es metilo

20 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H R_9 es C_{1-6} alquilo substituido con C_{3-6} cicloalquilo en donde el cicloalquilo está opcionalmente substituido con $-OH$, C_{1-4} alquilo u oxo

21 Un compuesto de la aseveración 16 en donde el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo

22 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H, R_9 es C_{2-6} alquilo substituido con $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alquilo), $-O(C_{1-4}$ alquil- $-OH$), o $-CO_2C_{1-4}$ alquilo

23 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H, R_9 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente substituido con $-OH$ C_{1-4} alquilo u oxo

24 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H, R_9 es C_{1-6} alquilo substituido con

(a) fenilo, opcionalmente substituido con fluoro o cloro,

(b) piridilo, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, imidazol o tiazol, o

- (c) heterociclo, que está unido a través de un átomo de carbono al nitrógeno al cual está unido

25 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H, R_9 es C_{1-4} alquilo substituido con fluorofenilo clorofenilo piridilo benzimidazol, o 1-bencil-piperidinilo

26 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 es H, R_9 es C_{2-6} alquilo substituido con azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo morfolinilo tiomorfolinilo 1-bencil-piperidinilo 1-metil-piperidinilo dioxolano, imidazolidine oxazolidinilo oxatolano 4-hidroxil-1-piperidinilo, 4-etanol-1-piperazinil- 4-etilformamida-1-piperazinil- ó 4-metil-1-piperazinilo

27 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico en donde el anillo heterocíclico puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo integrado por oxígeno, azufre y N(Y), en donde Y es igual a lo que se define en la aseveración 1

28 Un compuesto de la aseveración 27 en donde R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo 1-piperidinilo, 1-piperazinilo 4-hidroxil-1-piperidinilo, 4-etanol-1-piperazinil-, 4-etilformamida-1-piperazinil-, ó 4-metil-1-piperazinilo

29 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 y R_9 son independientemente H metilo etilo, propilo, 1-propanol 2-propeno, 1-pentanol, 2-metil-1-propanol, 2-butanol, 1-etanol, etoxil-1-etanol $-CH_2CH_2CO_2$ etilo, 2-metoxietilo 4-clorofenetilo, o 4-fluorofenetilo

30 Un compuesto de la aseveración 16 en donde R_8 y R_9 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman 4-metil-1-piperazinilo

31 Un compuesto de la aseveración 1 que es

- a) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-diethylamina
- b) N-{2-[(9-bencil-8-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-diethylamina,

- c) N-(2-{[8-cloro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il]oxi}etil)-N N-dietilamina,
- d) N-{2-[(9-bencil-8-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N N-dietilamina
- e) N,N-dietil-N-(2-{[9-(4-fluorobencil)-8-metil-9H-carbazol-4-il]oxi}etil)amina
- f) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-(2-piridinilmetil)amina
- g) N-{2-[(9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N N-dietilamina,
- h) 9-bencil-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-9H-carbazol
- i) 2-(4-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-piperazinil)-1-etanol
- j) 3-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-1-propanol
- k) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-2-propen-1-amine
- l) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-3-(4-morfolinil)-1-propanamina,
- m) 5-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-1-pentanol,
- n) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-propanamina
- o) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-propil-1-propanamina,
- p) 1-bencil-N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-4-piperidinamina
- q) 2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-2-metil-1-propanol,
- r) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(4-clorofenetil)-1-etanamina,
- s) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(ciclohexilmetil)-1-etanamina
- t) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1-etanamina,
- u) 1-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)-2-butanol
- v) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-N-(4-fluorofenetil)-1-etanamina
- w) 2-[2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)etoxi]-1-etanol,
- x) (1S 2S)-2-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)ciclohexanol
- y) etil 3-({2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}amino)propanoato,
- z) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}ciclobutanamina
- aa) 2-(4-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-1-piperazinil)etilformamida
- bb) N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]-1-etanamina,
- cc) 1-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-4-piperidinol
- dd) 9-bencil-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-9H-carbazol
- ee) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-ciclopropilamina,
- ff) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N N-dimetilamina
- gg) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}formamida
- hh) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metilamina o su sal de ácido maleico,
- ii) 2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina,
- jj) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-(2-metoxietil)amina,

- kk) N-etil-N-([(1-fenil-1,2-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-il)oxi]etil)amina, o su sal de ácido maleico,
- ll) 9-bencil-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-9H-carbazol,
- mm) 9-bencil-4-[2-(1-piperidinil)etoxi]-9H-carbazol
- nn) 9-bencil-4-[2-(1-piperazinil)etoxi]-9H-carbazol,
- oo) 2-[(9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina
- pp) N,N-dietil-N-(2-[(8-fluoro-9-(4-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etil)amina,
- qq) N-{2-[(9-bencil-6-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina
- rr) N-{2-[(9-bencil-6-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina,
- ss) N-{2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N,N-dietilamina
- tt) 2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina
- uu) N-{2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metilamina,
- vv) N,N-dietil-N-(2-[(9-(4-fluorobencil)-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil)amina,
- ww) 2-[(2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil)amino]-1-etanol o su sal de ácido maleico,
- xx) 2-[(9-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina o su sal de metansulfonato,
- yy) 2-[(9-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina o su sal de metansulfonato,
- zz) 2-[(9-bencil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina sal de metansulfonato
- aaa) 2-[(9-(3-bromobencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de ácido maleico,
- bbb) 2-[(9-(3-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de ácido maleico
- ccc) 2-[(9-(4-metilbencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de ácido maleico,
- ddd) 2-[(9-(2-fluorobencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de ácido maleico,
- eee) 2-[(9-(3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de ácido maleico,
- fff) 2-[(9-(3,5-dimetoxibencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina sal de ácido maleico,
- ggg) 2-[(9-(3-metilbencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de ácido maleico,
- hhh) 2-[(9-(2-metilbencil)-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, sal de ácido maleico,
- iii) 2-[(9-bencil-6-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, o
- jjj) 2-[(9-bencil-7-metoxi-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina

- 32 Un compuesto de la aseveración 1 que es
 - a) 2-[(9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina, o
 - b) 2-[(9-bencil-8-fluoro-9H-carbazol-4-il)oxi]etilamina

- 33 Un compuesto de la aseveración 1 que es
- a) N-{2-[(9-bencil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metilamina o su sal de ácido maleico,
 - b) 9-bencil-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-9H-carbazol, o
 - c) N-{2-[(9-bencil-6-metil-9H-carbazol-4-il)oxi]etil}-N-metilamina

Nota
las folios
110 Tarjeta archivo temático
" " " propietarios,
fueron retirados para archivo
Noviembre 17, 2000

Nota
El folio 108 y 109, Extracto para
publicación, fueron retirados
Abril 24/02

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (98)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

☒

☒

☒

☒

☒

☒

☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 00066777 00000000

Folios 111

Fec Fecha (AMD) 2008-05-05 16:18:58

Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21 2 3 4
Fax 281 11 25 e mail info@sic.gov.co
Santafé de Bogotá D.C. Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-66777

Fecha 6 de septiembre del 2000

Se certifica que"

Desde fecha 29 de noviembre de 1996 ,
del folio 88676 al folio 88681 del
libro de Protocolo NQ 305 , obra el poder
NQ 17 109 conferido por PHARMACIA &
UPJOHN COMPANY

domiciliado(a) en Kalamazoo, Michigan E U A

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO
Representante en Santafe de Bogota D C Los
mismos

Facultad para desistir si

Revisado 207022 -



110

Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-66777

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI ☐ NO ☐ NO APLICABLE ☒ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art 14-a)

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art 4 del Decreto 117/94)

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 SIC)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad

- Debe allegarse el recibo de pago de la tasa por concepto de exceso de palabras en el extracto de publicación

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá, D C , 6 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO

202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador 334 12 21

Fax 281 31 25

Santa Fe de Bogotá D C Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1812
00 066.777
A61K 31/40 11 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decision 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones,
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TECNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C ,
Noiembre 17, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1812
EXPEDIENTE 00 066 777
IPC A 61 K 31/40 // 31/13

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones

- 1 Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D C Noviembre 17 del 2000
--	------------------------------------	---



117/113

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A

EXPEDIENTE 00-66777

AUTO 3182

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D C , a los 28 NOV 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C , 30 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá D C Colombia