



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2558447 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 209/88 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.02.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.17
(86)	Europeisk søknadsnr	11715042.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.03.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.02.20
(30)	Prioritet	2010.03.22, WO, PCT/IB10/051228
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	AISSAOUI, Hamed, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits FRETZ, Heinz, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits HAZEMANN, Julien, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits SIEGRIST, Romain, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	3-(Heteroaryl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazolderivater og deres anvendelse som prostaglandin-D2-reseptormodulatorer
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 505 061 WO-A1-2005/056527 WO-A1-2008/017989

3-(Heteroaryl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazolderivater og deres anvendelse som prostaglandin-D₂-reseptormodulatorer

Oppfinnelsens område:

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører 3-(heteroaryl-amino-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-9-yl)-eddisyrederivater med formel (I) og deres anvendelse som prostaglandin-reseptormodulatorer, særlig som prostaglandin-D₂-reseptor ("DP-reseptor")-modulatorer, i behandlingen av ulike prostaglandinmedierte sykdommer og lidelser, til farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse forbindelsene og til prosesser for deres fremstilling.
- 10 Spesielt kan slike derivater anvendes alene eller i farmasøytiske sammensetninger for behandling av både akutte og kroniske allergiske/immune sykdommer/lidelser slik som astma, allergisk astma, eosinofil astma, alvorlig astma, rhinitt, allergisk rhinitt, angioødem, insektgiftsallergi, legemiddelallergier, allergisk bihulebetennelse, allergisk nefritt, allergisk konjunktivitt, atopisk dermatitt, bronkial astma, matallergi, systemiske
- 15 mastcellesykdommer, anafylaktisk sjokk, elveblest, eksem, ulcerøs kolitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), inflammatorisk tarmsykdom og reumatoid artritt; eosinofilrelaterte sykdommer, som omfatter små kar-vaskulitter som Churg-Strauss syndrom, Wegeners granulomatose, mikroskopisk polyangiitt (og organspesifikke undergrupper av det sistnevnte), hypereosinofile syndromer som eosinofil pneumoni, eosinofil øsofagitt,
- 20 refluksøsofagitt, eosinofil endokarditt (Loefflers endokarditt), eosinofili-myalgi-syndrom, eosinofil fasciitt, eosinofil pustuløs follikulitt (Ofujis sykdom), eosinofile sår, angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (ALHE), eosinofil cellulitt (Wells syndrom), kronisk eosinofil leukemi og DRESS-syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms); og basofilrelaterte sykdommer, omfattende basofil leukemi og basofil leukocytose.

25

Oppfinnelsens bakgrunn:

- Som en respons på allergeneksponering ved allergiske betingelser aktiveres mastceller og frigjør mediatorer som histamin, tromboksan A₂ (TxA₂), cysteinyle leukotriener (CysLTs) og prostaglandin D₂ (PGD₂). Disse mediatorene samvirker med sine respektive reseptorer
- 30 og forårsaker fysiologiske effekter slik som økt vaskulær permeabilitet, ødem, kløe, tilstopninger i nese og lunger, bronkokonstriksjon og slimsekresjon. En økt vaskulær permeabilitet tillater for eksempel høy inntrengning av eosinofile og basofile leukocytter i vevet, og forsterker således den allergiske responsen.

- Nåværende behandling av allergiske sykdommer omfatter midler som kan blokkere eller på
- 35 annen måte forstyrre slike interaksjoner, f.eks. antihistaminer (histamin H₁-antagonister), leukotrien reseptorantagonister, beta-agonister og kortikosteroider. Vanligvis har

behandling med antihistaminer og leukotrien-antagonister begrenset effekt, og langvarig bruk av kortikosteroider er ofte forbundet med uønskede bivirkninger.

PGD₂ er en agonist som er kjent for å virke på to G-proteinkoblede reseptorer, PGD₂-reseptor DP1 og den nylig identifiserte reseptoren CRTH2 (kjemotiltrekkende reseptor-homologt molekyl uttrykt på Th2-celler) (også kalt "DP2-reseptor").

Forhøyede PGD₂-nivåer anses å forårsake betennelse, som observert ved allergiske sykdommer slik som allergisk rhinitt, allergisk astma, allergisk konjunktivitt, atopisk dermatitt o.l. Derfor anses blokkering av interaksjonen av PGD₂ med dens reseptorer som en nyttig terapeutisk strategi for behandling av slike sykdommer.

10 WO 01/79169 beskriver (tetrahydrokarbazol-1-yl)eddiksyrederivater som PGD₂-reseptorantagonister.

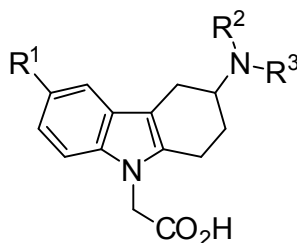
GB 2388540 beskriver anvendelsen av ramatroban ((3R)-3-(4-fluorbenzen-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol-9-propionsyre), en TxA₂-reseptor (også betegnet som "TP-reseptor")-antagonist med ytterligere antagonistisk aktivitet på CRTH2, for profylaksen og
15 behandlingen av allergiske sykdommer, slik som astma, allergisk rhinitt eller allergisk konjunktivitt. I T. Ishizuka et al., *Cardiovascular Drug Rev.* 2004, 22(2), 71-90 beskrives effektene av ramatroban på senfase-betennelse. Videre er det blitt rapportert om oral biotilgjengelighet av ramatroban og dets evne til å inhibere prostaglandin D₂-indusert eosinofil migrering *in vitro* (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*,
20 305(1), s.347-352 (2003)).

WO 03/097598 og WO 03/097042 beskriver ramatroban-analoger med CRTH2-antagonistisk aktivitet. Ulven et al, *J. Med. Chem.* 2005, 48(4), 897-900 beskriver ytterligere ramatroban-analoger.

WO 08/017989 beskriver (3-amino-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-9-yl)-eddiksyrederivater
25 med CRTH2-antagonistisk aktivitet.

Beskrivelse av oppfinnelsen:

1) Den foreliggende oppfinnelsen vedrører 3-(heteroaryl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazolderivater med formelen (I),



(I)

hvor

R¹ representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, halogen, trifluormetoksy eller trifluormetyl;

R² representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkyl, (C₁-C₄)fluoralkyl eller (C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)alkyl; og

R³ representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert, hvor substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyli;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

Forbindelsene med formel (I) ifølge utførelsesform 1) kan inneholde ett eller flere stereogene eller asymmetriske sentre, slik som ett eller flere asymmetriske karbonatomer. Substituenten ved en dobbeltbinding kan være til stede i (Z)- eller (E)-konfigurasjonen med mindre noe annet er angitt. Forbindelsene med formel (I) kan således være til stede som blandinger av stereoisomerer eller foretrukket som rene stereoisomerer. Blandinger av stereoisomer kan separeres på en måte som er kjent i faget.

Følgende avsnitt gir definisjoner av de forskjellige kjemiske enhetene i forbindelsene i henhold til oppfinnelsen og er ment å gjelde uniformt gjennom hele beskrivelsen og kravene med mindre en ellers uttrykkelig angitt definisjon gir en bredere eller nøyaktigere definisjon.

Betegnelsen "alkyl", anvendt alene eller i kombinasjon, viser til en rett eller forgrenet alkylkjedegruppe inneholdende ett til fire karbonatomer. Betegnelsen "(Cₓ-Cᵧ)alkyl" (idet x og y hver er et heltall), viser til en alkylgruppe som definert ovenfor, inneholdende x til y karbonatomer. For eksempel inneholder en (C₁-C₄)alkylgruppe fra en til fire karbonatomer.

Representative eksempler på alkylgrupper inkluderer metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sek*-butyl og *tert*-butyl.

I tilfelle "**R**¹" representerer "(C₁-C₄)alkyl", betyr betegnelsen (C₁-C₄)alkylgrupper som definert over. Eksempler på de nevnte gruppene er metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sek*-butyl og *tert*-butyl. Foretrukket er metyl.

I tilfelle "**R**²" representerer "(C₁-C₄)alkyl", betyr betegnelsen (C₁-C₄)alkylgrupper som definert over. Eksempler på de nevnte gruppene er metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sek*-butyl og *tert*-butyl. Foretrukne er metyl, etyl og *n*-propyl; mest foretrukket er metyl. I tilfelle "**R**³" representerer "heteroaryl som er substituert med (C₁-C₄)alkyl", betyr betegnelsen "(C₁-C₄)alkyl" (C₁-C₄)alkylgrupper som definert over. Eksempler på de nevnte gruppene er metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sek*-butyl og *tert*-butyl. Foretrukket er metyl.

Betegnelsen "alkoksy", anvendt alene eller i kombinasjon, viser til en alkyl-O-gruppe hvori alkylgruppen er som tidligere definert. Betegnelsen "(C_x-C_y)alkoksy" (idet x og y hver er et heltall) viser til en alkoksygruppe som definert ovenfor inneholdende x til y karbonatomer. For eksempel inneholder en (C₁-C₄)alkoksygruppe fra ett til fire karbonatomer. Representative eksempler på alkoksygrupper inkluderer metoksy, etoksy, *n*-propoksy, *iso*-propoksy, *n*-butoksy, *iso*-butoksy, *sek*-butoksy og *tert*-butoksy.

I tilfelle "**R**¹" representerer "(C₁-C₄)alkoksy", betyr betegnelsen (C₁-C₄)alkoksygrupper som definert over. Eksempler på de nevnte gruppene er metoksy, etoksy, *n*-propoksy, *iso*-propoksy, *n*-butoksy, *iso*-butoksy, *sek*-butoksy og *tert*-butoksy. Foretrukket er metoksy. I tilfelle "**R**³" representerer "heteroaryl som er substituert med (C₁-C₄)alkoksy", betyr betegnelsen "(C₁-C₄)alkoksy" (C₁-C₄)alkoksygrupper som definert over. Eksempler på de nevnte gruppene er metoksy, etoksy, *n*-propoksy, *iso*-propoksy, *n*-butoksy, *iso*-butoksy, *sek*-butoksy og *tert*-butoksy. Foretrukket er metoksy.

Betegnelsen "(C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkyl" viser til en (C₂-C₃)alkylgruppe som definert over i hvilket ett hydrogenatom er erstattet av en (C₁-C₂)alkoksygruppe som definert over. Eksempler på (C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkylgrupper er metoksy-etyl (spesielt 2-metoksy-etyl), metoksy-propyl (spesielt 2-metoksy-propyl og 3-metoksy-propyl), etoksy-etyl (spesielt 2-etoksy-etyl) og etoksy-propyl (spesielt 2-etoksy-propyl og 3-etoksy-propyl). Foretrukket er 2-metoksy-etyl.

Betegnelsen "(C₃-C₆)sykloalkyl", anvendt alene eller i kombinasjon, betyr en sykloalkylgruppe med 3 til 6 karbonatomer. Eksempler på (C₃-C₆)sykloalkylgrupper er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. Foretrukket er syklopropyl.

Betegnelsen "(C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)-alkyl" viser til en (C₁-C₂)alkylgruppe som definert over i hvilket ett hydrogenatom er erstattet av en (C₃-C₆)sykloalkylgruppe som definert over. Eksempler på (C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)alkylgrupper er syklopropyl-metyl, syklobutyl-metyl, syklopentyl-metyl, sykloheksyl-metyl, syklopropyl-etyl (spesielt 1-syklopropyl-etyl og 2-syklopropyl-etyl), syklobutyl-etyl (spesielt 1-syklobutyl-etyl og 2-syklobutyl-etyl), syklopentyl-etyl (spesielt 1-syklopentyl-etyl og 2-syklopentyl-etyl) og sykloheksyl-etyl (spesielt 1-sykloheksyl-etyl og 2-sykloheksyl-etyl). Foretrukket er syklopropyl-metyl.

Betegnelsen "(C_x-C_y)fluoralkyl" (x og y er hver et heltall) viser til en alkylgruppe som definert tidligere inneholdende x til y karbonatomer i hvilket ett eller flere (og muligens alle) hydrogenatomer er blitt erstattet med fluor. For eksempel inneholder en (C₁-C₄)fluoralkylgruppe fra ett til fire karbonatomer i hvilket ett til ni hydrogenatomer er blitt erstattet med fluor.

I tilfelle "**R**²" representerer "(C₁-C₄)fluoralkyl", betyr betegnelsen en (C₁-C₄)fluoralkylgruppe som definert over. Eksempler på nevnte grupper er difluormetyl, trifluormetyl, 2,2-difluoretyl og 2,2,2-trifluoretyl. Foretrukne eksempler er 2,2-difluoretyl og 2,2,2-trifluoretyl. Mest foretrukket er 2,2-difluoretyl.

I tilfelle "**R**³" representerer "heteroaryl som er substituert med (C₁-C₄)fluoralkyl", betyr betegnelsen "(C₁-C₄)fluoralkyl" en (C₁-C₄)fluoralkylgruppe som definert over. Eksempler på nevnte grupper er difluormetyl, trifluormetyl, 2,2-difluoretyl og 2,2,2-trifluoretyl. Foretrukne eksempler er difluormetyl og trifluormetyl. Mest foretrukket er trifluormetyl.

Betegnelsen halogen betyr fluor, klor, brom eller jod.

I tilfelle "**R**¹" representerer "halogen", betyr betegnelsen fortrinnsvis fluor og klor og mest foretrukket fluor.

I tilfelle "**R**³" representerer "heteroaryl som er substituert med halogen", betyr betegnelsen "halogen" fortrinnsvis fluor, klor og brom, mer foretrukket fluor og klor og mest foretrukket klor.

Betegnelsen "heteroaryl", anvendt alene eller i kombinasjon, betyr en 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk aromatisk ring inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen og svovel. Fortrinnsvis betyr betegnelsen "heteroaryl" en 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk aromatisk ring inneholdende ett nitrogenatom og eventuelt ett ytterligere heteroatom valgt fra oksygen, nitrogen og svovel. Mest foretrukne er 6-leddede monosykliske aromatiske ringsystemer inneholdende ett eller to nitrogenatomer. Eksempler på slike heteroarylgrupper er furanyl, oksazolyl, isoksazolyl, oksadiazolyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, tiadiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazynyl, pyrazynyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl,

benzotiofenyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl, benzoisotiazolyl, benzotriazolyl, benzo[2,1,3]oksadiazolyl, benzo[2,1,3]tiadiazolyl, benzo[1,2,3]tiadiazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, cinnolinyl, kinazolinyl, kinoksalinyl og ftalazinyl. Foretrukne eksempler på slike heteroarylgrupper er pyridyl (spesielt pyridin-2-yl), pyrimidyl (spesielt pyrimidin-2-yl), benzoksazolyl (spesielt benzoksazol-2-yl), benzotiazolyl (spesielt benzotiazol-2-yl) og kinazolinyl (spesielt kinazolin-2-yl og kinazolin-4-yl). Ytterligere foretrukne eksempler er isoksazolyl (spesielt isoksazol-3-yl), tiazolyl (spesielt tiazol-2-yl), tiadiazolyl (spesielt tiadiazol-2-yl), pyrazolyl (spesielt pyrazol-3-yl) og kinoksalinyl (spesielt kinoksalin-2-yl). Mer foretrukne er pyrimidyl (spesielt pyrimidin-2-yl), benzoksazolyl (spesielt benzoksazol-2-yl) og benzotiazolyl (spesielt benzotiazol-2-yl). Mest foretrukket er pyrimidyl (spesielt pyrimidin-2-yl). Heteroarylgruppen kan være usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert (fortrinnsvis usubstituert eller mono-substituert og mest foretrukket mono-substituert), hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyl (og spesielt halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyl). Eksempler på slik usubstituerte, mono-, di- eller tri-substituerte heteroarylgrupper er 5-fluor-pyridin-2-yl, 5-klor-pyridin-2-yl, 5-trifluormetyl-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-fluor-pyrimidin-2-yl, 5-klor-pyrimidin-2-yl, 4-metyl-pyrimidin-2-yl, 4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl, 5-metoksy-pyrimidin-2-yl, 4-trifluormetyl-pyrimidin-2-yl, 5-trifluormetyl-pyrimidin-2-yl, 5-fenyl-pyrimidin-2-yl, benzoksazol-2-yl, 5-fluor-benzoksazol-2-yl, 5-klor-benzoksazol-2-yl, 6-klor-benzoksazol-2-yl, benzotiazol-2-yl, 5-fluor-benzotiazol-2-yl, 6-fluor-benzotiazol-2-yl, 5-klor-benzotiazol-2-yl, 6-klor-benzotiazol-2-yl, kinazolin-2-yl, kinazolin-4-yl, 2-metyl-kinazolin-4-yl og 2-trifluormetyl-kinazolin-4-yl. Ytterligere eksempler er isoksazol-3-yl, 5-metyl-isoksazol-3-yl, 5-*tert-butyl*-isoksazol-3-yl, 4-metyl-tiazol-2-yl, 4-*tert-butyl*-tiazol-2-yl, 4-trifluormetyl-tiazol-2-yl, 5-metyl-tiadiazol-2-yl, 1-metyl-pyrazol-3-yl, 5-syklopropyl-pyrimidin-2-yl, 6-fluor-benzoksazol-2-yl og kinoksalin-2-yl. Foretrukne eksempler er 5-fluor-pyridin-2-yl, 5-klor-pyridin-2-yl, 5-fluor-pyrimidin-2-yl, 5-klor-pyrimidin-2-yl, 5-trifluormetyl-pyrimidin-2-yl, 5-fluor-benzoksazol-2-yl, 5-klor-benzoksazol-2-yl, 5-klor-benzotiazol-2-yl og 6-klor-benzotiazol-2-yl. Ytterligere foretrukne eksempler er 6-fluor-benzoksazol-2-yl, 5-fluor-benzotiazol-2-yl og 6-fluor-benzotiazol-2-yl. Mest foretrukket er 5-klor-pyrimidin-2-yl.

2) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge utførelsesform 1), hvori

R¹ representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, halogen, trifluormetoksy eller trifluormetyl;

R^2 representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkyl, (C₁-C₄)fluoralkyl eller (C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)alkyl; og

R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert, hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyl;
 5 og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

3) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge utførelsesform 1), hvori

R^1 representerer hydrogen, metyl, metoksy, halogen (spesielt fluor eller klor) eller
 10 trifluormetyl;

R^2 representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkyl, (C₁-C₄)fluoralkyl eller (C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)alkyl; og

R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono- eller di-substituert (spesielt usubstituert eller mono-substituert), hvori substituentene er uavhengig valgt fra
 15 gruppen bestående av halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

4) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) eller 2), hvori

20 R^1 representerer hydrogen, halogen (spesielt fluor) eller trifluormetyl;

R^2 representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkyl, (C₁-C₄)fluoralkyl eller (C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)alkyl; og

R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono- eller di-substituert, hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyl;
 25

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

5) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 4), hvori

R^1 representerer halogen (spesielt fluor);

30 R^2 representerer hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, 2-metoksy-etyl, 2,2-difluoretyl eller syklopropyl-metyl; og

R³ representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-substituert med halogen (spesielt fluor eller klor), metoksy, trifluormetyl eller fenyl;
og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

- 5 6) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 4), hvori

R¹ representerer fluor, klor eller trifluormetyl;

R² representerer hydrogen, metyl, 2-metoksy-etyl eller syklopropyl-metyl; og

R³ representerer en heteroarylgruppe som er mono-substituert med fluor eller klor;
og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

- 10 7) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 6), hvori

R¹ representerer fluor;

R² representerer metyl eller 2-metoksy-etyl; og

R³ representerer en heteroarylgruppe som er mono-substituert med fluor eller klor;

- 15 og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

8) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 6), hvori

R¹ representerer fluor;

R² representerer hydrogen eller metyl; og

- 20 R³ representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor eller trifluormetyl (spesielt fluor eller klor);

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

9) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 4), hvori

- 25 R¹ representerer hydrogen, halogen (spesielt fluor) eller trifluormetyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

10) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 6), hvori

R¹ representerer halogen (spesielt fluor);

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

11) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 4), 9) eller 10), hvori

5 R² representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkyl eller (C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)alkyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

12) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 5) eller 9) til 10), hvori

10 R² representerer hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, 2-metoksy-etyl, 2,2-difluoretyl eller syklopropyl-metyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

13) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 6) eller 8) til 10), hvori

15 R² representerer hydrogen eller metyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

14) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 10), hvori

R² representerer (C₁-C₄)alkyl (spesielt metyl);

20 og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

15) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 4) eller 9) til 14), hvori

R³ representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono- eller di-substituert, hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₄)alkyl, 25 (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyli;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

16) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 5) eller 9) til 14), hvori

R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-substituert med halogen (spesielt fluor eller klor), metoksy, trifluormetyl eller fenyl;
og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

17) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken
5 som helst av utførelsesformene 1), 3), eller 9) til 14), hvori

R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-substituert med halogen, (C_3 - C_6)sykloalkyl eller (C_1 - C_4)fluoralkyl (og spesielt fluor, klor, syklopropyl eller trifluormetyl);

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

18) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken
10 som helst av utførelsesformene 1) til 5) eller 8) til 14), hvori

R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor eller trifluormetyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

19) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken
15 som helst av utførelsesformene 1) til 14), hvori

R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor eller trifluormetyl (spesielt mono-substituert med fluor eller klor), hvori heteroarylet er valgt fra gruppen bestående av pyrimidyl (spesielt pyrimidin-2-yl), benzoksazolyl (spesielt
20 benzoksazol-2-yl) og benzotiazolyl (spesielt benzotiazol-2-yl);

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

20) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken
som helst av utførelsesformene 1) til 5) eller 8) til 14), hvori

R^3 representerer pyrimidin-2-yl som er usubstituert eller mono-substituert med halogen,
25 metoksy, trifluormetyl eller fenyl (og spesielt usubstituert eller mono-substituert i 5-
posisjonen med fluor, klor eller trifluormetyl);

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

21) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken
som helst av utførelsesformene 1) til 14), hvori

30 R^3 representerer 5-klor-pyrimidin-2-yl;

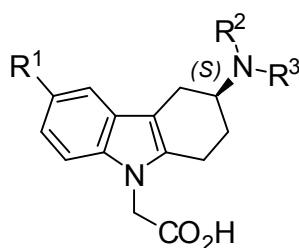
og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

22) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 14), hvori

5 R^3 representerer en benzoksazol-2-yl- eller en benzotiazol-2-yl-gruppe, hvilke grupper er eventuelt mono-substituert med fluor eller klor;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

23) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 22), hvori den absolutte konfigurasjonen av det stereogene senteret er som angitt i formel I_{St1}



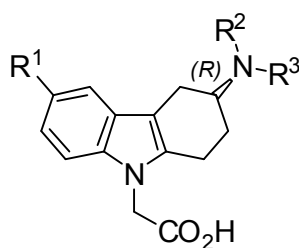
10

(I_{St1})

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

24) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 22), hvori den absolutte konfigurasjonen av det stereogene senteret er som angitt i formel I_{St2}

15

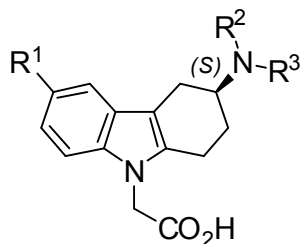


(I_{St2})

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

20 25) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser ifølge utførelsesform 1), hvilke også er forbindelser med formel I_{St1}

12



(Ist1)

hvor

R¹ representerer fluor eller klor (spesielt fluor);

5 R² representerer hydrogen eller metyl (spesielt metyl); og

R³ representerer pyrimidin-2-yl som er mono-substituert i 5-posisjon med fluor eller klor; benzoksazol-2-yl som er mono-substituert i 5- eller 6-posisjon med fluor; eller benzotiazol-2-yl som er mono-substituert i 5- eller 6-posisjon med fluor;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

10 26) Foretrukne forbindelser med formel (I) ifølge utførelsesform 1) er valgt fra gruppen bestående av:

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

15 (3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3R)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3R)-2-(6-fluor-3-((5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

20 (3R)-2-(6-fluor-3-((4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

25

(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3R)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

- (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 5 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 10 (3S)-2-(3-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 15 (3S)-2-(3-(benzo[d]oksazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 20 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-(trifluormetyl)kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-metylkinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 25 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(etyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(propyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(isopropyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 30 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(syklopropylmetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 35

- (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-fenylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-((5-metoksyppirimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 5 (3S)-2-(3-((6-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2-metoksyetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-
 10 9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 15 (3S)-2-(3-((5-klorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 20 (3S)-2-(6-fluor-3-((6-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre; og
 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2,2-difluoretyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 25 eller salter (især farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

27) Ytterligere foretrukne forbindelser med formel (I) ifølge utførelsesform 1) er valgt fra gruppen bestående av:

- (3S)-2-(3-((5-syklopropylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-
 30 9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinoksalin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 2-(6-fluor-3-(metyl(4-metyltiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 35 2-(3-((4-(tert-butyl)tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)thiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((5-(tert-butyl)isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

5 2-(6-fluor-3-(metyl(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-fluor-3-(metyl(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-fluor-3-(isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

10 2-(6-fluor-3-(metyl(5-metylisoksazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-klor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metyl-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

15 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metoksy-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre; og

20 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

eller salter (især farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser;

Det er underforstått for en hvilken som helst av de ovennevnte forbindelsene, at et stereogent senter som ikke er spesifikt tilordnet, kan være i absolutt (*R*)- eller absolutt (*S*)-

25 konfigurasjon.

Med mindre noe annet er uttrykkelig angitt, har de generelle begreper og navn som brukes i det foregående og etterfølgende følgende betydning innenfor rammen av denne redegjørelsen:

30 Der flertallsformen anvendes for forbindelser, salter, farmasøytiske sammensetninger, sykdommer og lignende, er denne også ment å inkludere en enkelt forbindelse, salt eller lignende.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable salter" viser til ikke-toksiske, uorganiske eller organiske syre- og/eller baseaddisjonssalter. Det kan vises til "Salt selection for basic drugs", Int. J.

35 Pharm. (1986), 33, 201-217.

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27), eller farmasøytisk akseptable salter derav, kan anvendes for fremstillingen av et medikament, og er passende for forebyggingen og/eller behandlingen av sykdommer valgt fra gruppen bestående av akutte og kroniske allergiske/immune sykdommer/lidelser omfattende astma, allergisk astma, eosinofil astma, alvorlig astma, rhinitt, allergisk rhinitt, angioødem, insektgiftsallergi, legemiddelallergier, allergisk bihulebetennelse, allergisk nefritt, allergisk konjunktivitt, atopisk dermatitt, bronkial astma, matallergi, systemiske mastcellesykdommer, anafylaktisk sjokk, elveblest, eksem, ulcerøs kolitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), inflammatorisk tarmsykdom og reumatoid artritt; eosinofilrelaterte sykdommer, som omfatter små kar-vaskulitter som Churg-Strauss syndrom, Wegeners granulomatose, mikroskopisk polyangiitt (og organspesifikke undergrupper av det sistnevnte), hypereosinofile syndromer som eosinofil pneumoni, eosinofil øsofagitt, refluksøsofagitt, eosinofil endokarditt (Loefflers endokarditt), eosinofili-myalgi-syndrom, eosinofil fasciitt, eosinofil pustuløs follikulitt (Ofujis sykdom), eosinofile sår, angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (ALHE), eosinofil cellulitt (Wells syndrom), kronisk eosinofil leukemi og DRESS-syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms); og basofilrelaterte sykdommer, omfattende basofil leukemi og basofil leukocytose.

I en foretrukket utførelsesform kan forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27), eller farmasøytisk akseptable salter derav, anvendes for fremstillingen av et medikament, og er passende for forebyggingen og/eller behandlingen av sykdommer valgt fra gruppen bestående av astma, allergisk astma, eosinofil astma, alvorlig astma, allergisk rhinitt, angioødem, insektgiftsallergi, legemiddelallergier, allergisk bihulebetennelse, allergisk nefritt, allergisk konjunktivitt, atopisk eksem, matallergi, systemiske mastcellelidelser, anafylaktisk sjokk, elveblest og eksem.

I en annen foretrukket utførelsesform kan forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27), eller farmasøytisk akseptable salter derav, anvendes for fremstillingen av et medikament, og er passende for forebyggingen og/eller behandlingen av sykdommer valgt fra gruppen bestående av eosinofilrelaterte sykdommer, som omfatter små kar-vaskulitter som Churg-Strauss syndrom, Wegeners granulomatose, mikroskopisk polyangiitt (og organspesifikke undergrupper av det sistnevnte), hypereosinofile syndromer som eosinofil pneumoni, eosinofil øsofagitt, refluksøsofagitt, eosinofil endokarditt (Loefflers endokarditt), eosinofili-myalgi-syndrom, eosinofil fasciitt, eosinofil pustuløs follikulitt (Ofujis sykdom), eosinofile sår, angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (ALHE), eosinofil cellulitt (Wells syndrom), kronisk eosinofil leukemi og DRESS-syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

I enda en annen foretrukket utførelsesform kan forbindelsene med formel (I) ifølge hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27), eller farmasøytisk akseptable salter derav, anvendes for fremstillingen av et medikament, og er passende for forebyggingen og/eller behandlingen av sykdommer valgt fra gruppen bestående av basofilirelaterte sykdommer, omfattende basofil leukemi og basofil leukocytose.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av en forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27) for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger for behandlingen og/eller forebyggingen av ovennevnte sykdommer. Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også farmasøytisk akseptable salter og farmasøytiske sammensetninger og formuleringer av forbindelser med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27). En farmasøytisk sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholder minst én forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27) (eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav) som aktivt middel og eventuelt bærere og/eller fortynnere og/eller adjuvanter. Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27) og deres farmasøytisk akseptable salter kan anvendes som legemidler, f.eks. i form av farmasøytiske sammensetninger for enteral (så som spesielt oral) eller parenteral (inkludert topisk påføring eller inhalering) administrering.

Fremstillingen av de farmasøytiske sammensetningene kan utføres på en måte som vil være velkjent for enhver fagperson (se f.eks. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21. utgave, (2005), del 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publisert av Lippincott Williams & Wilkins]) ved å bringe de beskrevne forbindelsene med formel I eller deres farmasøytisk akseptable salter, eventuelt i kombinasjon med andre terapeutisk verdifulle substanser, i en galenisk administrasjonsform sammen med egnede, ikke-toksiske, inerte, terapeutisk forenlig faste eller flytende bærematerialer og, om ønskelig, vanlige farmasøytiske adjuvantia. Den foreliggende søknaden beskriver også en fremgangsmåte for forebyggelsen eller behandlingen av en sykdom eller lidelse nevnt heri omfattende å administrere til et individ en farmasøytisk aktiv mengde av en forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 27), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også isotopmerkede, spesielt ^2H (deuterium)-merkede forbindelser med formel (I), hvilke forbindelser er identiske med forbindelsene med formel (I), unntatt at ett eller flere atomer hver er utbyttet med et atom som har samme atomtall, men en annen atommasse enn atommassen som vanligvis finnes i naturen. Isotopmerkede, særlig ^2H (deuterium)-merkede forbindelser med formel (I) og salter derav

er innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelsen. Substitusjon av hydrogen med den tyngre isotopen ^2H (deuterium) kan føre til større metabolsk stabilitet, hvilket f.eks. resulterer i økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav, eller kan føre til redusert inhibering av cytokrom P450-enzymet, hvilket f.eks. resulterer i en forbedret sikkerhetsprofil. I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er ikke forbindelsene med formel (I) isotopisk merket, eller de er merket bare med ett eller flere deuteriumatomer. I en delutførelsesform er ikke forbindelsene med formel (I) isotopisk merket i det hele tatt. Isotopmerkede forbindelser med formel (I) kan fremstilles analogt med fremgangsmåtene beskrevet heretter, men ved anvendelse av den passende isotopiske variasjonen av passende reagenser eller utgangsmaterialer. Enhver henvisning til en forbindelse med formlene (I), (I_{ST1}) eller (I_{ST2}) skal forstås som også å referere til saltene (og særlig de farmasøytisk akseptable saltene) av slike forbindelser, som passende og hensiktsmessig. Preferanser som er angitt for forbindelsene med formel (I) gjelder naturligvis *mutatis mutandis* for forbindelsene med formel (I_{ST1}) og forbindelsene med formel (I_{ST2}) så vel som saltene og de farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene med formel (I), formel (I_{ST1}) eller formel (I_{ST2}). Det samme gjelder for disse forbindelsene som medikamenter, for farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse forbindelsene som virkestoffer eller for anvendelsene av disse forbindelsene til produksjon av et legemiddel for behandlingen av sykdommene ifølge denne oppfinnelsen.

Med mindre betegnelsen "cirka" (eller alternativt "omkring") plassert før en tallverdi "X" anvendes med hensyn til temperaturer, viser den i den foreliggende patentsøknaden til et intervall som går fra X minus 10 % av X til X pluss 10 % av X, og foretrukket et intervall som går fra X minus 5 % av X til X pluss 5 % av X. I de særlige tilfellene med temperaturer viser betegnelsen "cirka" (eller alternativt "rundt") plassert før en temperatur "Y" i den foreliggende patentsøknaden til et intervall som går fra temperaturen Y minus 10 °C til Y pluss 10 °C, og foretrukket et intervall som går fra Y minus 5 °C til Y pluss 5 °C. Betegnelsen "romtemperatur" (rt) som anvendt heri viser i tillegg til en temperatur på ca. 25 °C.

Når ordet "mellom" brukes til å beskrive et tallområde, skal det forstås at endepunktene i det angitte området er uttrykkelig inkludert i området. For eksempel betegner: hvis et temperaturområde er beskrevet til å være mellom 40 °C og 80 °C, betyr dette at endepunktene 40 °C og 80 °C er inkludert i området, eller hvis en variabel er definert som et heltall mellom 1 og 4, betyr dette at variabelen er heltallet 1, 2, 3 eller 4.

Som nevnt tidligere modulerer forbindelsene med formel (I) PGD₂-aktiveringen av CRTH2-reseptoren. Den biologiske virkning av slike forbindelser kan testes i en rekke *in vitro*-, *ex*

vivo- og *in vivo*-analyser. Forbindelsene med formel (I)s evne til å binde seg til CRTH2-reseptoren kan måles ved fremgangsmåter som er lik de som er beskrevet i litteraturen (henholdsvis Arimura A. *et al.*, *J. Pharmacol. Eksp. Ther.* 2001, 298(2), 411-419; og Sawyer N. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 2002, 137, 1163-1172) og ved analysene beskrevet under i forsøksdelen.

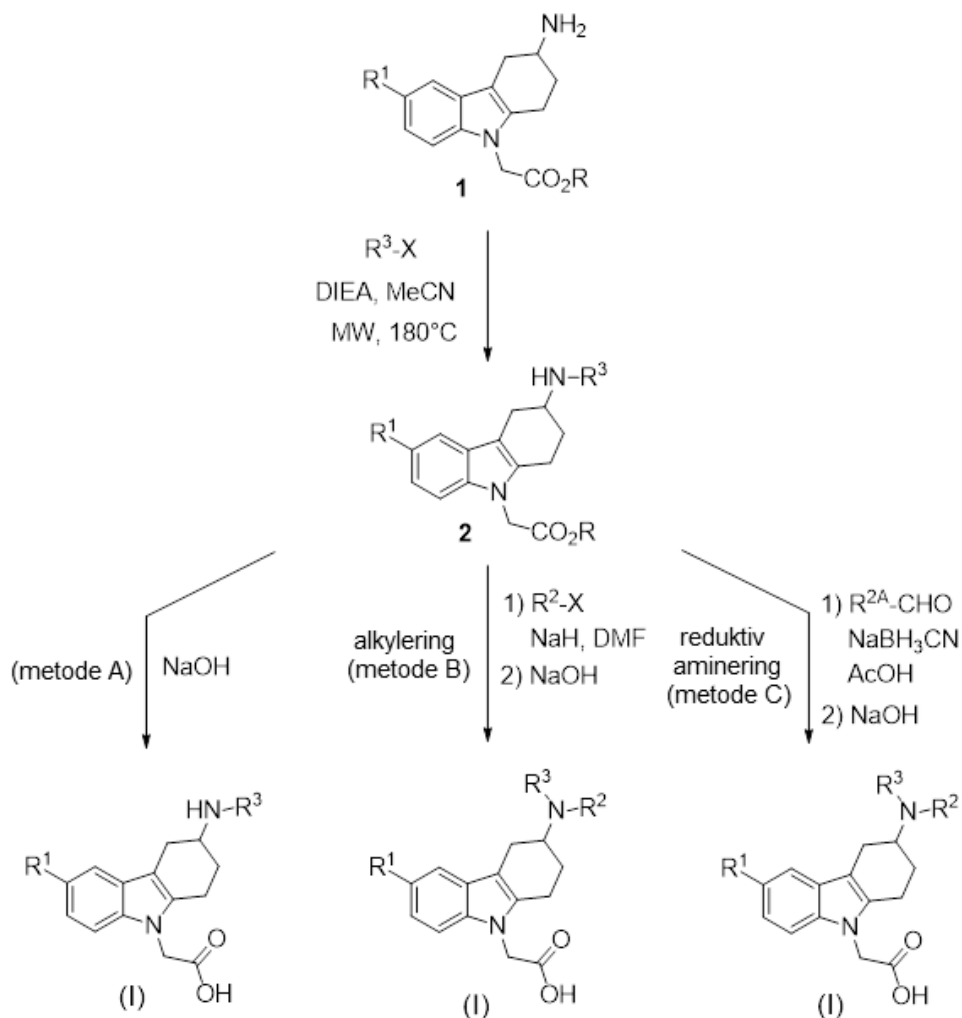
Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en prosess for fremstillingen av forbindelser med formel (I). Forbindelser ifølge formel (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være fremstilt ifølge rekkefølgen av reaksjoner skissert i skjemaene under, hvori R¹, R² og R³ er som definert for formel (I). Andre anvendte forkortelser er definert i forsøksdelen. I noen tilfeller kan de generiske gruppene R¹, R² og R³ være inkompatible med sammenstillingen illustrert på skjemaene nedenfor og vil derfor kreve anvendelse av beskyttelsesgrupper (PG). For eksempel kan det være nødvendig å beskytte reaktive funksjonelle grupper, slik som hydroksy, amino, imino, tio eller karboksygrupper, hvor disse er ønsket i det endelige produktet, for å unngå deres uønskede deltagelse i reaksjonene. Anvendelsen av beskyttelsesgrupper er velkjent i teknikken (se for eksempel "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Det vil bli antatt at slike beskyttende grupper er på plass som nødvendig. I den følgende beskrivelsen viser for eksempel PG, når det anvendes som en aminobeskyttende gruppe fortrinnsvis til en gruppe så som *tert*-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller allyloksykarbonyl, mest foretrukket *tert*-butoksykarbonyl. Videre viser L til en avspaltingsgruppe, så som en aktivert hydroksygruppe (for eksempel et mesylat, tosylat eller triflat) eller et halogen, spesielt klor eller brom. R viser ytterligere til en (C₁-C₄)alkylgruppe, fortrinnsvis metyl, etyl eller *tert*-butyl og mest foretrukket etyl.

Generelt kan alle de kjemiske transformasjonene utføres i henhold til velkjente standardmetodologier som beskrevet i litteraturen eller som beskrevet i prosedyrene nedenfor. Forbindelsene som er fremstilt kan også omdannes til farmasøytisk akseptabelt salter derav på en måte som er kjent *per se*.

Generelt kan forbindelser med formel (I) oppnås fra et esterderivat **2**, hvori R representerer (C₁-C₄)alkyl (fortrinnsvis metyl, etyl eller *tert*-butyl og mest foretrukket etyl), ved å følge ulike syntetiske veier. Forbindelser med formel (I) hvori R² representerer hydrogen kan oppnås ved forsåpning av ester **2** med en base som LiOH, NaOH eller KOH (spesielt NaOH) i et løsemiddel som MeOH, EtOH, THF, aceton eller MeCN (spesielt MeCN) i nærværet eller fraværet av vann (skjema 1, fremgangsmåte A). Alternativt (skjema 1, fremgangsmåte B) kan forbindelser med formel (I) oppnås ved alkylering av esterderivater

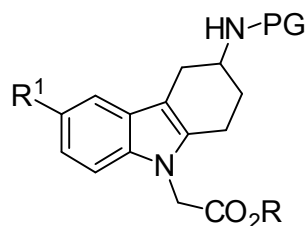
- 2** med et alkyleringsmiddel R^2-X , hvori X er en avspaltingsgruppe som bromid, jodid eller triflat, i nærværet av en base som et alkalikarbonat (f.eks. kaliumkarbonat eller cesiumkarbonat) eller natriumhydrid (spesielt natriumhydrid) i nærværet av et aprotisk løsemiddel som DMF; fulgt av en forsåpning av esterfunksjonen med en base som LiOH, NaOH eller KOH (spesielt NaOH) i nærværet eller fraværet av vann. Forbindelser med formel (I) kan også oppnås ved reduktiv aminering av et esterderivat **2** med et aldehyd $R^{2A}-CHO$, hvori " $R^{2A}-CH_2$ " representerer R^2 , i nærværet av et reduksjonsmiddel som natriumcyanoborhydrid i et løsemiddel som AcOH; fulgt av en forsåpning av esterfunksjonen med en base som LiOH, NaOH eller KOH (spesielt NaOH) i nærværet eller fraværet av vann (skjema 1, fremgangsmåte C).
- Esterderivater **2** kan fremstilles for eksempel ved en mikrobølgeassistert omsetning av aminderivatet **1** eller dets syreaddisjonssalt (f.eks. HCl-salt) med et heteroarylhalogenid R^3-X , hvori X representerer for eksempel klorid eller bromid, i nærværet av en base som DIEA i et aprotisk løsemiddel slik som MeCN.

21

Skjema 1 (R representerer ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl)

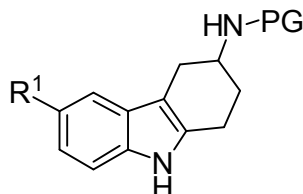
Intermediater med struktur 1 oppnås etter fjerning av beskyttelsesgruppen (PG) fra et intermediat med struktur 3, anvendende reaksjonsbetingelser kjent for fagpersonen.

- 5 Fortrinnsvis er beskyttelsesgruppen en gruppe slik som *tert*-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, eller allyloksykarbonyl, mest foretrukket *tert*-butoksykarbonyl. En *tert*-butoksykarbonylgruppe kan fortrinnsvis fjernes med en syre som HCl i et løsemiddel som dioksan.



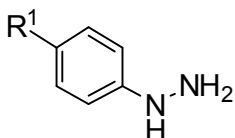
Struktur 3

- Et intermediat med struktur **3** genereres ved omsetning av et intermediat med struktur **4** med en forbindelse med formel $L-CH_2CO_2R$ hvori R og L er som definert tidligere, i nærværet av en base, slik som cesiumkarbonat, natriumhydrid, kalium *tert*-butanolat eller lignende, i et passende løsemiddel, slik som aceton, MeCN, THF eller dioksan. Passende
- 5 L er en avspaltingsgruppe slik som halogen (især brom eller klor), mesyloksy eller tosyloksy. Fortrinnsvis er forbindelsen med formel $L-CH_2CO_2R$ etylbromacetat.

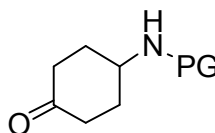


Struktur 4

- 10 Et intermediat med struktur **4**, med PG som beskrevet ovenfor, oppnås for eksempel oppnådd i en indolsyntese Fischer-type ifølge litteraturen (J. D. Ha *et al.*, *Bulletin of the Korean Soc. Chem.* 2004, 25, 1784-1790): omsetning av et kommersielt tilgjengelig eller velkjent hydrazin med struktur **5** (enten som en fri base eller som et salt) og en sykloheksanon med struktur **6**, som er kommersielt tilgjengelig eller hvis syntese er som
- 15 beskrevet i den ovennevnte litteraturen, gir det ønskede intermediatet med struktur **4** som en racemat.

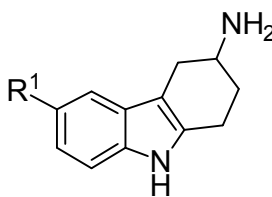


Struktur

5**6**

- 20 I et annet aspekt oppnås et intermediat med struktur **4** gjennom beskyttelse av aminogruppen i et tetrahydrokarbazol-3-ylamin med struktur **7** med en ovenfor beskrevet beskyttelsesgruppe anvendende fremgangsmåter kjent for fagpersonen. For eksempel kan aminogruppen i intermediatet med struktur **7** være Boc-beskyttet ved omsetning med Boc_2O i nærværet av en base slik som DIEA og en katalytisk mengde DMAP eller
- 25 dimetylaminoetylamin (foretrukket) i et aprotisk løsemiddel slik som DCM.

23



Struktur 7

Både (*R*)- og (*S*)-enantiomeren av utgangsmaterialet tetrahydrokarbazol-3-ylamin med struktur 7 oppnås i en stereospesifikk reaksjon etter en fremgangsmåte beskrevet i litteraturen (Rosentreter U. et al., *Arzneim.-Forsch.* 1989, 39(12), 1519-1521; og EP 0242518).

En syntese av racemisk etyl (3*RS*)-(3-*amino*-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-karbazol-9-yl)-acetathydroklorid er beskrevet i litteraturen (Ulven, T.; Kostenis, E. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 897-900).

En stereoselektiv syntese av metyl (3*R*)-(3-*tert*-butoksykarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-karbazol-9-yl)-acetat er beskrevet i WO 03/097598.

15

Når forbindelsene med formel (I) eller et intermediat med strukturene 1 til 4 eller 7 oppnås i form av blandinger av enantiomerer, kan enantiomerene separeres ved anvendelse av fremgangsmåter kjent for fagpersonen: f.eks. ved dannelsen og separering av diastereomere salter eller ved HPLC over en kiral stasjonær fase slik som en Regis Whelk-O1-kolonne (R,R) (10 µm), en Daicel ChiralCel OD-H-kolonne (5-10 µm) eller en Daicel ChiralPak IA (10 µm)- eller AD-H-kolonne (5 µm). Typiske betingelser for kiral HPLC er en isokratisk blanding av elueringsmiddel A (EtOH, i nærvær eller fravær av et amin slik som Et₃N og/eller dietylamin) og elueringsmiddel B (heksan), ved en strømningshastighet på 0,8 til 150 ml/min.

25

Forsøksdel:Forkortelser (som anvendt heri):

	AcOH	Eddiksyre
5	aq.	Vandig
	APC	Allofycocyanin
	Bdg	Binding
	Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
	BSA	Bovint serumalbumin
10	DCM	Diklormetan
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
	DMF	Dimetylformamid
	DMAP	4-dimetylamino-pyridin
	DMSO	Dimetylsulfoksid
15	dpm	nedbrytninger per minutt
	EA	Etylacetat
	EDTA	Etylendiamintetraeddiksyre
	ESI-MS	Massespektroskopi med elektroprayionisering
	Et	Etyl
20	h	time(r)
	HEPES	4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazintansulfonsyre
	HPLC	Høyytelsesvæskeskromatografi
	HSA	Humant serumalbumin
	l	Liter
25	LC-MS	Væskeskromatografi - massespektroskopi
	MeCN	Acetonitril
	MeOH	Metanol
	min	Minutt(er)
	Me	Metyl
30	MS	Massespektroskopi
	MW	Mikrobølge
	N	Løsningens normalitet
	NMR	Kjernemagnetisk resonans
	PBS	Fosfatbufret saltløsning
35	PEI	Polyetyleneimin
	PG	Beskyttelsesgruppe

	PGD ₂	Prostaglandin D ₂
	rt	Romtemperatur
	s	Sekund(er)
	TEA	Trietylamin
5	Tf	Trifluormetansulfonyl
	TFA	Trifluoreddiksyre
	THF	Tetrahydrofuran
	t _R	Retensjonstid
	Tris	Tris-(hydroksymetyl)aminometan buffer
10	Vol	Volum

Kjemi

Generelle merknader

Alle løsemidler og reagenser anvendes som oppnådd fra kommersielle kilder med mindre
15 noe annet er angitt.

Temperaturer er angitt i grader celsius (°C). Med mindre annet er angitt, finner reaksjonene
sted ved romtemperatur (rt).

I blandinger er relasjoner av deler av løsemiddel eller elueringsmiddel eller
reagensblandinger i flytende form gitt som volumrelasjoner (v/v), med mindre annet er
20 angitt.

Analytiske HPLC-betingelser som anvendes i eksemplene nedenfor:

HPLC-/MS-analyser utføres på et Waters Alliance 2795 HPLC-instrument utstyrt med en
Waters 996 fotodiodearraydetektor, og et Micromass ZQ™ Waters massespektrometer
(elektronsprayionisering), påvisning ved 200-400 nm (LC-3), eller på et Agilent 1100-
25 system utstyrt med en Dionex P580 binærpumpe, en Dionex PDA-100
fotodiodearraydetektor og et Finnigan AQA massespektrometer (LC-1 og LC-2).

LC-retensjonstidene oppnås ved anvendelse av de følgende elueringsbetingelser:

- LC-1: Analytisk HPLC på en Ascentis Express MS C18-kolonne (4,6x30 mm, 2,7 µm,
Waters); Lineær gradient på vann/ 0,04 % TFA (A) og MeCN (B) fra 5 % til 95 % B i løpet
30 av 1,5 min; strømningshastighet 4,5 ml/min, påvisning ved 210 nm.

- LC-2: Analytisk HPLC på en Zorbaks® SB-AQ kolonne (4,6x50 mm, 5 µm, Agilent); Lineær gradient på vann/ 0,04 % TFA (A) og MeCN (B) fra 5 % til 95 % B i løpet av 1,5 min; strømningshastighet 4,5 ml/min, påvisning ved 210 nm.

5 - LC-3: Analytisk HPLC på en Agilent SB C-18 kolonne, (1,8 µm, 2,1 x 50 mm), Lineær gradient på vann/ 0,04 % TFA (A) og MeCN (B) fra 5 % til 95 % B i løpet av 1,5 min., strømningshastighet 4,5 ml/min, påvisning ved 210 nm.

10 Preparative HPLC/MS-rensinger utføres på et Gilson 333/334 binært høytrykkgradient-pumpesystem med en Gilson 215 automatisk prøvetaker og fraksjonssamler, en Dionex UVD340U DAD-detektor, en polymerlabs PL-ELS 1000 ELS-detektor og en Finnigan AQA MS-detektor eller en Thermo MSQ Plus MS detektor, ved hjelp av en Waters Atlantis T3-kolonne (10 µm, 30 × 75 mm), med en lineær gradient av MeCN (A) og vann/0,5 % maursyre (B) over 5 min.; strømningshastighet 75 ml/min.

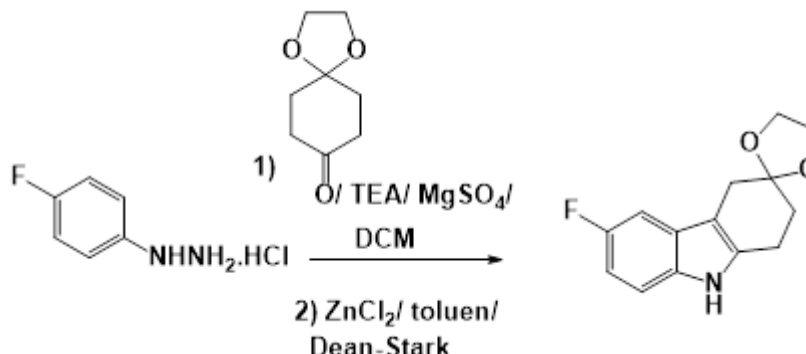
15 ¹H-NMR-spektra registreres enten på et Varian Mercury 300VX FT-NMR-spektrometer eller på et Bruker Advance II 400-spektrometer. Kjemiske forskyvninger (δ) rapporteres i deler per million (ppm) i forhold til protonresonanser resulterende fra ufullstendig deuterering av NMR-løsemiddelet, f.eks. for DMSO δ(H) 2,49 ppm, og forkortelsene *s*, *d*, *t*, *q*, *m* og *br* viser til henholdsvis singlett, dublett, triplett, kvartett, multiplett og bred.

20 Analytisk HPLC over en kiral stasjonær fase utføres på en Daicel ChiralPak IA (4,6 X 250 mm, 5 µm)-kolonne. Typiske betingelser for kiral HPLC er en isokratisk blanding av 80 % heptan og 20 % EtOH, ved en strømningshastighet på 0,8 ml/min., påvisning ved 210 nm (kiral HPLC-1).

25 Preparativ HPLC over en kiral stasjonær fase utføres på en Daicel ChiralPak AD-H (20 X 250 mm, 5 µm)-kolonne. Typiske betingelser for kiral HPLC er en isokratisk blanding av 50 % EtOH og 50 % heksan, ved en strømningshastighet på 16 ml/min., påvisning ved 210 nm (kiral HPLC-2).

A.1 Syntese av enantiomerisk anrikede 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-aminderivater

A.1.1 Syntese av 6-fluor-1,2,4,9-tetrahydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan]



5

Til en suspensjon av MgSO_4 (18,4 g, 0,154 mol) i DCM (500 ml) ble det tilsatt 1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-on (48,0 g, 0,308 mol) og 4-fluorfenylhydrazinhydroklorid (50,0 g, 0,308 mol). Deretter ble TEA (43,8 ml, 0,308 mol) tilsatt dråpevis i løpet av 5 min. Den interne temperaturen gikk opp fra 17 °C til 25 °C ved tilsetning av TEA. Den resulterende suspensjonen ble tillatt å omrøres ved rt i 4 h og filtrert. Det hvite faststoffet ble vasket to ganger med DCM og filtratet ble konsentrert i redusert trykk. Den oransje slurrien ble suspendert i toluen (500 ml) og ZnCl_2 (38,6 g, 0,283 mol) ble tilsatt. Den resulterende mørk oransje løsningen ble omrørt ved reflux ved anvendelse av et Dean-Stark-apparat i 12 h. Etter avkjøling til rt ble den resulterende svarte blandingen filtrert over celite. Faststoffet ble vasket med isopropylacetat, det organiske filtratet ble gjort basisk med 1N NaOH (inntil pH ~ 12). Den vandige fasen ble ekstrahert med isopropylacetat, de kombinerte organiske ekstraktene ble passert gjennom celite, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo for å gi tittelforbindelsen som et mørk brunt faststoff.

LC-MS (LC-2): t_R : 0,80 min./ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.19.

20

A.1.2 Syntese av 6-fluor-4,9-dihydro-1*H*-karbazol-3-(2*H*)-on

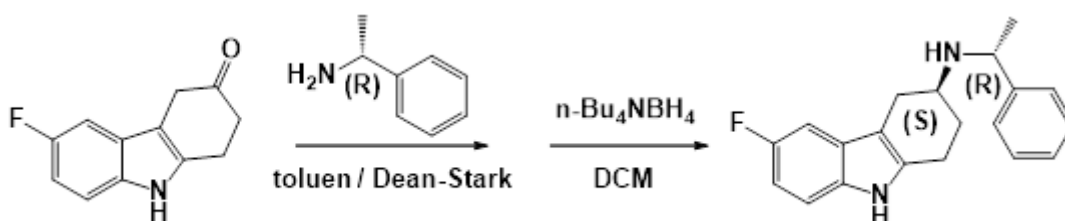


En løsning av 6-fluor-1,2,4,9-tetrahydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan] (33,7 g, 0,136 mol) i maursyre (123 ml) ble omrørt ved rt i 4h30. Deretter ble vann forsiktig tilsatt ved 0 °C,

den resulterende suspensjonen ble omrørt i 30 min ved 0-5 °C. Suspensjonen ble filtrert av og det gule faststoffet ble vasket to ganger med vann (2× 14 ml), tørket i høyvakuum natten over for å gi tittelforbindelsen som et gult faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2,75 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,5 (s, 2H); 6,85 (m, 1H); 7,1 (dd, 1H); 7,25 (m, 1H); 11,05 (s, 1H).

A.1.3 Syntese av (S)-6-fluor-N-((R)-1-fenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-amin



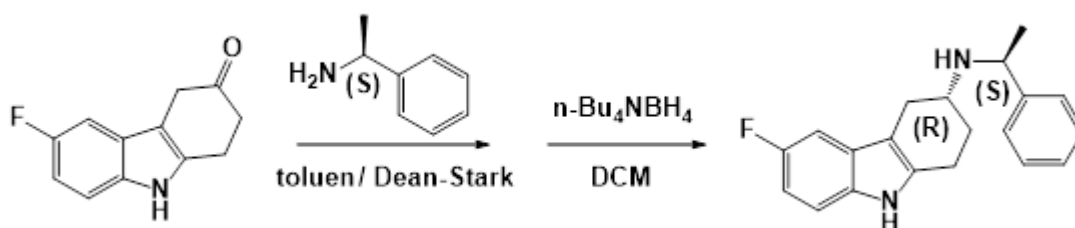
- En blanding av 6-fluor-4,9-dihydro-1H-karbazol-3-(2H)-on (15 g, 0,074 mol) og (R)-α-metylbenzylamin (9,6 ml, 0,074 mol) i tørt toluen (100 ml) ble omrørt ved reflux i 5h ved anvendelse av et Dean-Stark-apparat. Etter avkjøling til rt ble reaksjonsblandingen konsentrert in vacuo for å gi det ubearbeidede iminet, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing (svært ustabil med luft).
- I en kald (-50 °C) løsning av tetra-n-butylammoniumtetrahydridoborat (20,9 g, 0,081 mol) i tørt DCM (80 ml) ble det i løpet av 2h dråpevis tilsatt en løsning av det foregående iminet (22,6 g, 0,074 mol) i tørt DCM (80 ml). Etter fullstendig tilsetning ble reaksjonsblandingen tillatt å varmes opp til 15 °C natten over. Deretter ble det ved 4 °C tilsatt (i løpet av 30 min.) 2N H₂SO₄ (40 ml), et faststoff begynte å utfelles. 10 ml mer av 2N H₂SO₄ ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 4 °C i 45 min. Faststoffet ble filtrert av, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi et ubearbeidet, noe brunaktig faststoff. Dette faststoffet ble oppløst i en blanding av isopropylacetat (135 ml), MeOH (40 ml) og 1N NaOH (135 ml) og blandingen ble omrørt kraftig i 45 min., løsningen ble brun/lilla. Hvis faststoffet ikke var tilstrekkelig oppløst, ble det tilsatt mer iPrOAc / MeOH / NaOH (1 vol hver). Sjøktene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med EA. De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til det halve volumet. Denne løsningen ble tilsatt MeOH (35 ml) og avkjølt til 4 °C og ble dråpevis tilsatt 4N HCl i dioksan (0,45 vol), og blandingen ble omrørt ved 4 °C for 1h. Det resulterende presipitatet ble filtrert av og tørket i vakuum for å gi HCl-saltet som hvite krystaller. Dette faststoffet ble suspendert i en blanding av EA (80 ml), MeOH (45 ml), og 1N NaOH (80 ml) ble tilsatt, den resulterende klare, gule løsningen ble omrørt i 20 min. Sjøktene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med EA. De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og

konsentrert in vacuo for å gi 8,96 g (35 %, de 95/5) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

LC-MS (LC-3): t_R : 3.63 min./ $[M+H]^+$: 309.2.

Kommentar: Tilordningen av det stereogene senteret ved 3-posisjonen av det oppnådde
 5 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-aminderivatet ble gjort analogt med Rosentreter U. et al.,
 Arzneim.-Forsch. 1989, 39(12), 1519-1521.

A.1.4 Syntese av (R)-6-fluor-*N*-((S)-1-fenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-amin

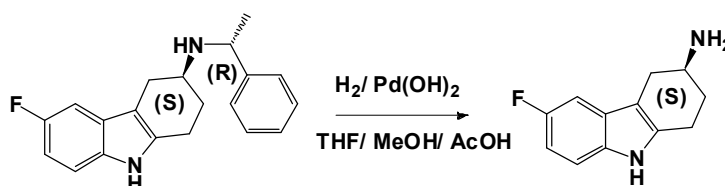


Ved å følge den samme fremgangsmåten som (S)-6-fluor-*N*-((R)-1-fenyletyl)-2,3,4,9-
 10 tetrahydro-1*H*-karbazol-3-amin, men ved anvendelse av (S)- α -metylbenzylamin for den
 reductive amineringen, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff.

LC-MS (LC-3): t_R : 4.01 min./ $[M+H]^+$: 309.2.

Kommentar: Tilordningen av det stereogene senteret ved 3-posisjonen av det oppnådde
 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-aminderivatet ble gjort analogt med Rosentreter U. et al.,
 15 Arzneim.-Forsch. 1989, 39(12), 1519-1521.

A.1.5 Syntese av (S)-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-amin



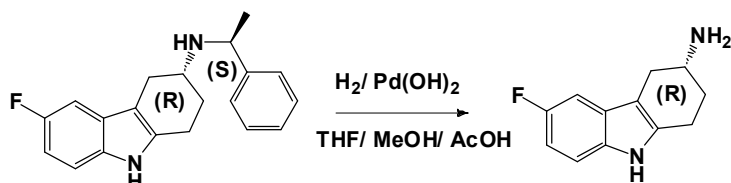
Til en avgasset løsning av (S)-6-fluor-*N*-((R)-1-fenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-
 amin (8,96 g, 0,029 mol) i en blanding av THF (60 ml), MeOH (20 ml) og AcOH (10 ml) ble
 20 det tilsatt 20 % Pd(OH)₂ (1,34 g). Blandingen ble evakuert tre ganger og reaksjonen ble stilt
 under 1 atm (ballong) H₂. Den ble omrørt ved rt i 10 h og filtrert over celite. Puten ble skylt
 med THF/ MeOH og filtratet ble konsentrert til 50 ml. Residuet ble oppløst i EA, og vasket
 med 1N NaOH. Den vandige fasen ble ekstrahert med EA og de kombinerte organiske

fasene ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

LC-MS (LC-2): t_R : 0,64 min./ $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$: 246.19

HPLC (kiral HPLC-1): t_R : 36,9 min (S-isomer); t_R : 40,0 min (R-isomer); (ee: 93.6%).

5 A.1.6 Syntese av (R)-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-amin

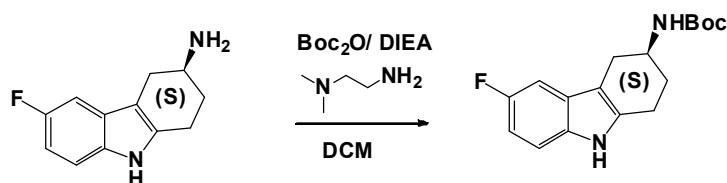


Ved å følge den samme fremgangsmåten som (S)-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-amin, hydrogenering av (R)-6-fluor-N-((S)-1-fenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-amin (8,7 g, 0,028 mol) ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff.

10 LC-MS (LC-2): t_R : 0,64 min./ $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$: 246.19

HPLC (kiral HPLC-1): t_R : 37.1 min (S-isomer); t_R : 39.2 min (R-isomer); (ee: 94.2%).

A.1.7 Syntese av (S)-tert-butyl (6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-yl)karbammat



Til en løsning av (S)-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-amin (5,2 g, 0,025 mol) og

15 Boc_2O (6,66 g, 0,030 mol) i tørt DCM (120 ml) ble det tilsatt DIEA (5,56 ml, 0,032 mol).

Etter omrøring ved rt i 1h45 ble dimetylaminoetylamin (0,66 g, 7,7 mmol) tilsatt.

Omrøringen ved rt ble fortsatt i 15 min, ble reaksjonsblandingen fortynnet i mettet aq.

NH_4Cl -løsning. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med DCM, de kombinerte

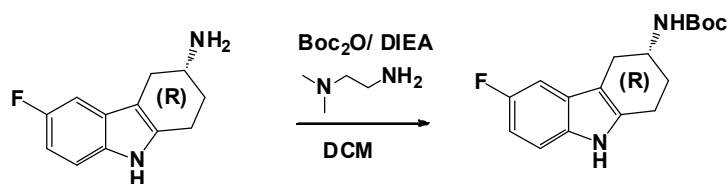
organiske ekstraktene ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo for å gi et

20 ubearbeidet faststoff.

FC (EA/ n-heptan: 1/1) ga tittelforbindelsen som et lysebrunt skum.

LC-MS (LC-2): t_R : 0.99 min./ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.44.

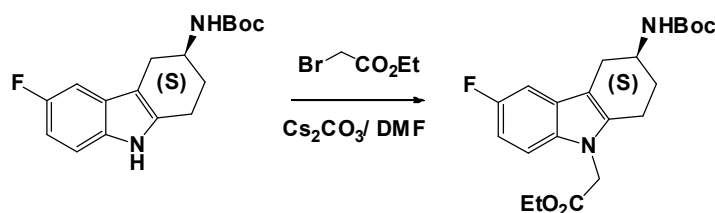
A.1.8 Syntese av (R)-*tert*-butyl (6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-yl)karbamat



Ved å følge den samme fremgangsmåten som (S)-*tert*-butyl (6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-yl)karbamat ble tittelforbindelsen oppnådd som et lys brunt skum.

5 LC-MS (LC-2): t_R : 1.00 min./ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.12.

A.1.9 Syntese av (S)-etyl 2-(3-((*tert*-butoksykarbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetat



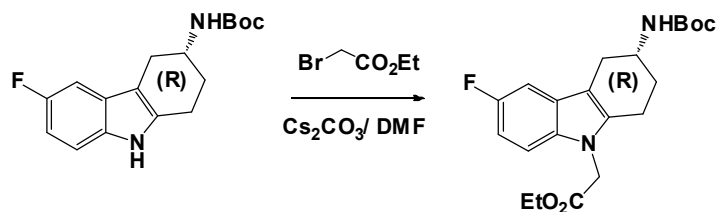
10 En løsning av etylbromacetat (3,08 ml, 0,027 mol) i tørt DMF (35 ml) ble tilsatt dråpevis i en blanding av (S)-*tert*-butyl (6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-yl)karbamat (6,5 g, 0,021 mol) og Cs_2CO_3 (20,5 g, 0,063 mol) i tørt DMF (145 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved 65 °C i 2 h og deretter ved rt natten over.

Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med EA. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo for å gi et ubearbeidet gult faststoff.

FC (EA/ n-heptan: 1/1) ga tittelforbindelsen som et blekgult faststoff.

LC-MS (LC-2): t_R : 1.04 min./ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391.5.

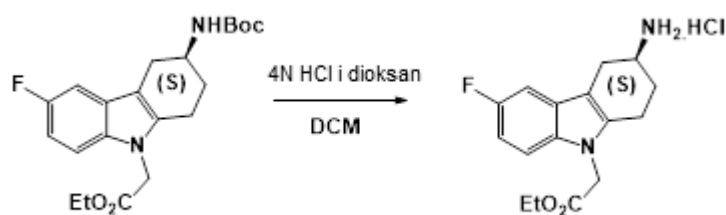
A.1.10 Syntese av (R)-etyl 2-(3-(((*tert*-butoksykarbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetat



Ved å følge den samme fremgangsmåten som (S)-etyl 2-(3-(((*tert*-butoksykarbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetat ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt skum.

LC-MS (LC-2): t_R : 1.06 min./ $[M+H]^+$: 391.16.

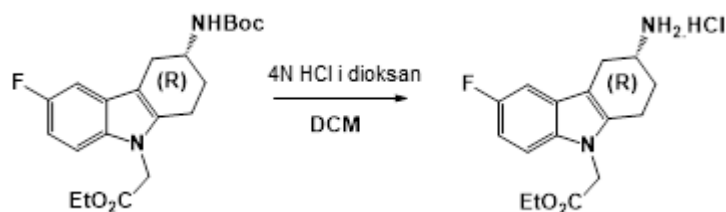
A.1.11 Syntese av (S)-etyl 2-(3-amino-6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetathydroklorid



Til en kald (0 °C) løsning av (S)-etyl 2-(3-(((*tert*-butoksykarbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetat (8,2 g, 0,021 mol) i tørt DCM (50 ml) ble det dråpevis tilsatt 4N HCl i dioksan (52,5 ml, 0,21 mol). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 h og deretter ved rt i 5 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert in vacuo og det resulterende faststoffet ble oppløst i EtOH (70 ml) og det ble ved 0 °C tilsatt 3N HCl i EA (7 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved reflux natten over. Etter avkjøling til rt ble reaksjonsblandingen konsentrert in vacuo for å gi tittelforbindelsen som et beige pulver.

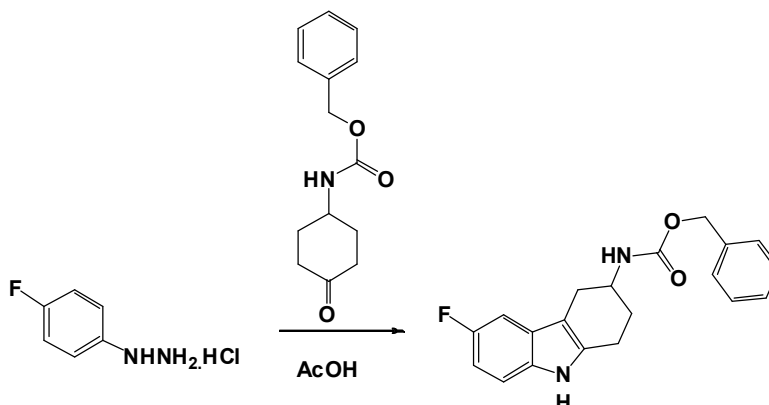
LC-MS (LC-2): t_R : 0.63 min./ $[M+H]^+$: 291.08.

A.1.12 Syntese av (R)-etyl 2-(3-amino-6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetathydroklorid



- 5 Ved å følge den samme fremgangsmåten som (S)-etyl 2-(3-amino-6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetathydroklorid ble tittelforbindelsen oppnådd som et beige faststoff. LC-MS (LC-2): t_R : 0.64 min./ $[M+H]^+$: 291.16

A.1.13 Syntese av benzyl (6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-yl)karbamat

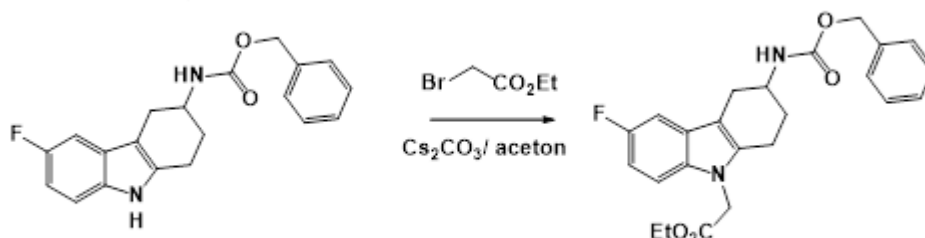


10

En løsning av benzyl (4-oksosykloheksyl)karbamat (21,7 g, 87,8 mmol) og 4-fluorfenylhydrazinhydroklorid (14,3 g, 87,8 mmol) i glacial AcOH (148 ml) ble omrørt ved reflux for 1h30. Etter avkjøling til rt, reaksjonsblandingen ble fortynnet med EA og vasket med mettet aq. NaHCO_3 -løsning. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med EA, de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med mettet aq. NaHCO_3 -løsning, vann og saltløsning, tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo for å gi tittelforbindelsen som et lys brunt skum som ble anvendt for det neste trinnet uten ytterligere rensing. LC-MS (LC-1): t_R : 0.83 min./ $[M+H]^+$: 339.25.

20

A.1.14 Syntese av etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat



Til en løsning av benzyl (6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-yl)karbamat (29,8 g, 87,9 mmol) i aceton (252 ml) ble det tilsatt Cs_2CO_3 (71,6 g, 219,8 mmol). Den resulterende lys brune suspensjonen ble omrørt ved rt i 10 min., deretter ble etylbromacetat (19,5 ml, 176 mmol) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 48 h, helt i vann og ekstrahert med EA. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo for å gi et ubearbeidet faststoff.

FC (EA/ n-heptan: 1/1) ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

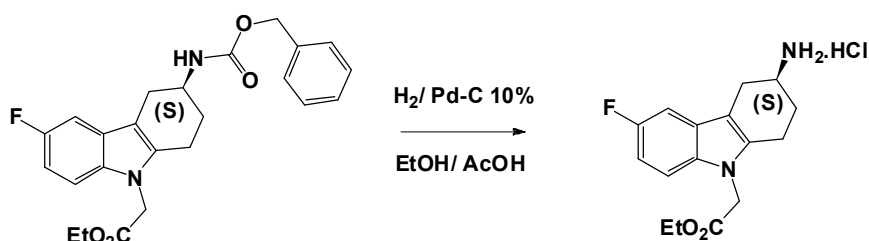
LC-MS (LC-2): t_R : 0.88 min./ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.26.

De to enantiomere av det oppnådde produktet ble separert ved preparativ kiral HPLC:

(S)-etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat: HPLC (kiral HPLC-2): t_R : 8,42 min;

(R)-etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat: HPLC (kiral HPLC-2): t_R : 10.38 min.

A.1.15 Syntese av (S)-etyl 2-(3-amino-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetathydroklorid

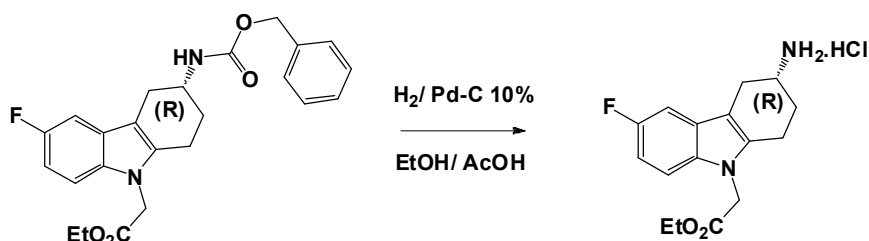


Pd-C (10 %, 419 mg) ble tilsatt i en omrørt avgasset suspensjon av (S)-etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat (1,67 g, 3,93 mmol) i en blanding av EtOH (10,5 ml) og glacial AcOH (45 ml). Reaksjonsblandingen

ble satt under 1 atm (ballong) H₂ og omrørt ved rt i 1h30. Reaksjonsblandingen ble filtrert over en celite-pute og celiten ble vasket med DCM. 4N HCl i dioksan (9,75 ml) ble tilsatt i filtratet, hvilket deretter ble konsentrert in vacuo. Det resulterende faststoffet ble trituret med dietyler, filtrert og faststoffet ble skylt med dietyler, tørket in vacuo for å gi

LC-MS (LC-2): t_R: 0.64 min./ [M+H]⁺: 291.21.

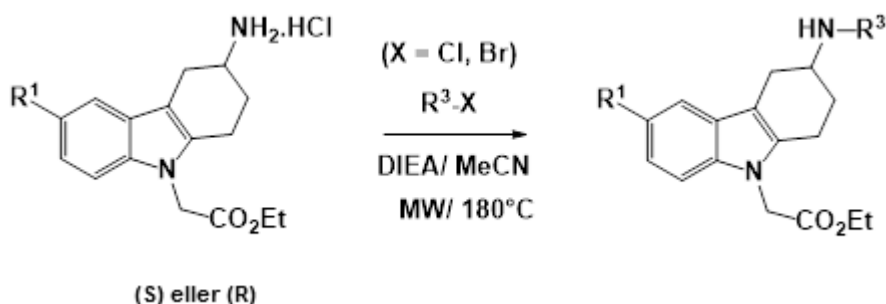
A.1.16 Syntese av (R)-etyl 2-(3-amino-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetathydroklorid



Ved å følge den samme fremgangsmåten som (S)-etyl 2-(3-amino-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetathydroklorid, men ved anvendelse av (R)-etyl 2-(3-(((benzyloxy)karbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff.

LC-MS (LC-2): t_R: 0.66 min./ [M+H]⁺: 291.08.

A.1.17 Syntese av (3S)- og (3R)-etyl 2-(3-heteroarylamino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetatderivat (generell fremgangsmåte)



En blanding av det respektive (3S)-etyl 2-(3-amino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetathydroklorid derivat (0,122 mmol), DIEA (0,306 mmol, 2,5 ekv) og det passende halidderivatet R³-X (0,122 mmol) i tørt MeCN (1 ml) ble bestrålt i en mikrobølgeovn ved 180 °C i 20 min. Etter avkjøling til rt ble produktene rensset direkte ved prep. HPLC for å tilveiebringe den ønskede forbindelsen.

Analogt med dette ble de andre enantiomerene fremstilt startende fra det respektive (3R)-etyl 2-(3-amino-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9-(2*H*)-yl)acetathydrokloridderivatet.

Fremstilling av intermediater

- 5 De følgende (3S)- og (3R)-etyl 2-(3-heteroarylamino-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9-(2*H*)-yl)acetatderivatene ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over (X, som anvendt for halidderivatet R³-X, representerer klorid):

Tabell 1

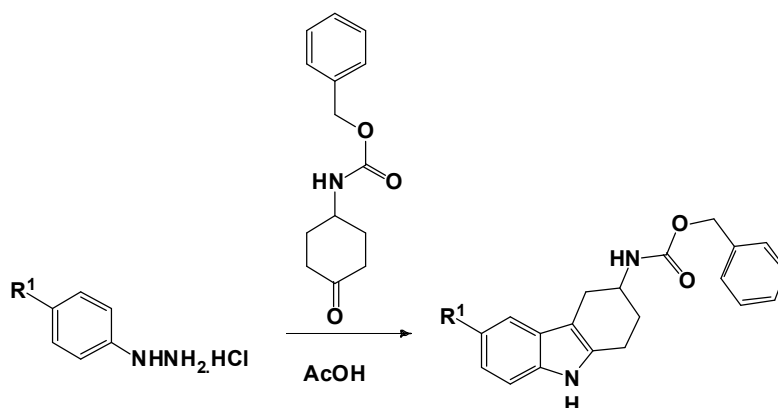
Intermediat	Navn	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min] LC-MS fremgangsmåte
1	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	387.02	0.89 LC-2
2	(3R)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	386.94	0.78 LC-2
3	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	402.74	0.92 LC-2
4	(3R)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	402.86	0.88 LC-2
5	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	437.20	0.93 LC-1
6	(3R)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	437.07	0.90 LC-2
7	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	437.20	0.94 LC-1
8	(3R)-etyl 2-(6-fluor-3-((4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	437.14	0.91 LC-2
9	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	369.19	0.66 LC-1
10	(3S)-etyl 2-(3-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)acetat	397.02	0.76 LC-2

11	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	383.24	0.64 LC-1
12	(3S)-etyl 2-(3-((5-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	442.17	0.92 LC-1
13	(3S)-etyl 2-(3-(benzo[d]oksazol-2-ylamino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	408.21	0.77 LC-1
14	(3S)-etyl 2-(3-(benzo[d]tiazol-2-ylamino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	424.21	0.73 LC-1
15	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-(kinazolin-4-ylamino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	419.23	0.63 LC-1
16	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((2-(trifluormetyl)kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	487.18	0.96 LC-1
17	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((2-metylkinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	433.11	0.66 LC-1
18	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-(kinazolin-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	418.99	0.79 LC-2
19	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	426.01	0.94 LC-2
20	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-fenylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	445.19	0.96 LC-2
21	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-metoksypyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	399.24	0.75 LC-1
22	(3S)-etyl 2-(3-((6-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	458.04	0.95 LC-2
23	(3S)-etyl 2-(3-((5-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	458.06	0.96 LC-2

24	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	436.09	0.88 LC-2
25	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-fluorpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	385.72	0.75 LC-2
26	(3S)-etyl 2-(3-((5-klorpyridin-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	401.79	0.80 LC-2
27	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	442.08	0.88 LC-2
28	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	441.97	0.90 LC-2
29	(3S)-etyl 2-(3-((6-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	442.01	0.97 LC-2
30	(3S)-etyl 2-(3-((5-syklopropylpyrimidin-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	409.22	0.85 LC-2
31	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	426.23	0.93 LC-2
32	(3S)-etyl 2-(6-fluor-3-(kinoksalin-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	419.16	0.79 LC-2

A.2 Syntese av racemisk 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-amin derivater

A.2.1 Syntese av benzyl (2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-yl)karbamatderivater



En løsning av benzyl (4-oksosykloheksyl)karbamat (1 g, 4 mmol) og det respektive 4-substituerte arylhydrazinhydrokloridderivatet (1 ekv) i glacial AcOH (6,8 ml) ble omrørt ved
 5 refluks i 1h30. Etter avkjøling til rt ble reaksjonsblandingen fortynnet med EA og vasket med mettet aq. NaHCO₃-løsning. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med EA, de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med mettet aq. NaHCO₃ løsning, vann og saltløsning, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi tittelforbindelsen som
 10 et skum som ble anvendt for det neste trinnet uten ytterligere rensing.

De følgende benzyl (2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-yl)karbamatderivater ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over

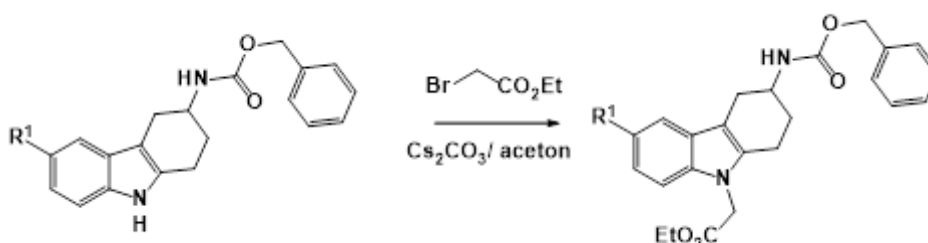
15

Tabell 2

R1	Navn	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min] LC-MS fremgangsmåte
H	benzyl (2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -karbazol-3-yl)karbamat	321.2	0.91 LC-2
Cl	benzyl (6-klor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -karbazol-3-yl)karbamat	355.11	0.94 LC-2
Me	benzyl (6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -karbazol-3-yl)karbamat	335.15	0.93 LC-2
OCF ₃	benzyl (6-(trifluormetoksy)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -karbazol-3-yl)karbamat	405.1	0.97 LC-2

OCH₃	benzyl (6-metoksy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-yl)karbamat	351.16	0.89 LC-2
CF₃	benzyl (6-(trifluormetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-yl)karbamat	389.09	0.96 LC-2
F	benzyl (6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-yl)karbamat	339.25	0.83 LC-1

A.2.2 Syntese av etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetatderivater



- 5 Til en løsning av den respektive benzyl (2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-yl)karbamatderivat (4 mmol) i aceton (11,5 ml) ble det tilsatt Cs₂CO₃ (10 mmol, 2,5 ekv). Den resulterende lys brune suspensjonen ble omrørt ved rt i 10 min., deretter ble etylbromacetat (8 mmol, 2 ekv) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 48 h, helt i vann og ekstrahert med EA. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med
- 10 vann og saltløsning, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi et ubearbeidet faststoff.
- FC (EA/ n-heptan: 1/1) ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

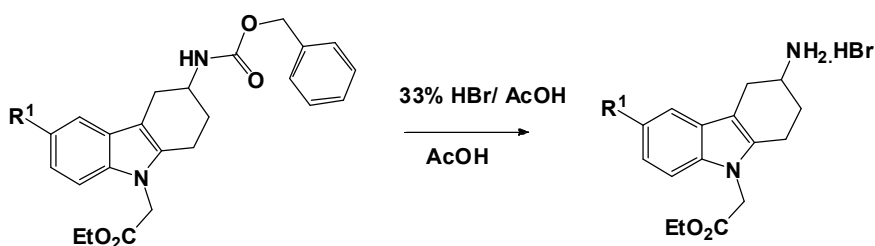
- De følgende etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetatderivater ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over
- 15

Tabell 3

R1	Navn	[M+H]⁺ m/z	t_R [min] LC-MS fremgangsmåte
H	etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	407.15	0.96 LC-2

Cl	etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-klor-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetat	441.12	0.99 LC-2
Me	etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetat	421.18	0.99 LC-2
OCF ₃	etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetat	491.14	1.01 LC-2
OCH ₃	etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-metoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetat	437.17	0.95 LC-2
CF ₃	etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetat	475.18	1.01 LC-2
F	etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetat	425.26	0.88 LC-2

A.2.3 Syntese av etyl 2-(3-amino-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetathydrobromid derivater



5

Til en løsning av det respektive etyl 2-(3-(((benzyloksy)karbonyl)amino)-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetatderivatet (500 mg) i glacial AcOH (12 ml) ble det tilsatt 33 % HBr i AcOH (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 1h og deretter konsentrert in vacuo for å gi en ubearbeidet olje. Triturering med en blanding av dietyleter/ DCM (9/1) ga tittelforbindelsen som et faststoff

10

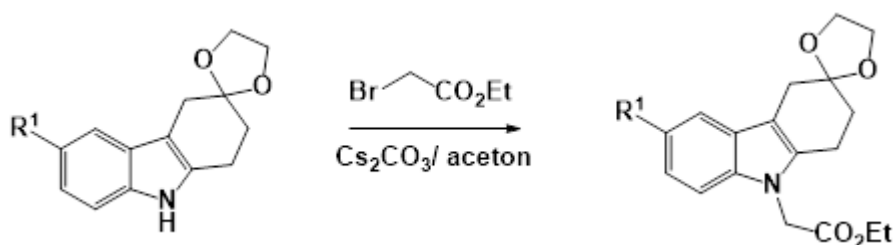
De følgende etyl 2-(3-amino-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetathydrobromidderivatene ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over

Tabell 4

R1	Navn	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min] LC-MS fremgangsmåte
H	etyl 2-(3-amino-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetathydrobromid	273.22	0.61 LC-2
Cl	etyl 2-(3-amino-6-klor-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetathydrobromid	307.08	0.66 LC-2
Me	etyl 2-(3-amino-6-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetathydrobromid	287.18	0.65 LC-2
OCF ₃	etyl 2-(3-amino-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetathydrobromid	357.16	0.71 LC-2
OCH ₃	etyl 2-(3-amino-6-metoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetathydrobromid	303.21	0.61 LC-2
CF ₃	etyl 2-(3-amino-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetathydrobromid	341.15	0.69 LC-2
F	etyl 2-(3-amino-6-fluor-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9(2 <i>H</i>)-yl)acetathydrobromid	291.12	0.61 LC-2

A.2.4 Syntese av etyl 2-(3-okso-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9(2*H*)-yl)acetatderivater

5 A.2.4.1 Fremstilling av etyl 2-(1,2-dihydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan]-9(4*H*)-yl)acetatderivater



Generell fremgangsmåte:

- 10 Til en løsning av det passende 1,2,4,9-tetrahydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan]-derivatet (fremstilt som for 6-fluor-1,2,4,9-tetrahydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan]) (20 mmol) i tørt aceton (65 ml), ble det tilsatt Cs₂CO₃ (2,5 ekv). Den resulterende suspensjonen

ble omrørt ved rt i 10 min. under argon og deretter tilsatt etylbromacetat (2 ekv). Reaksjonen ble omrørt i 2 dager under argon, filtrert over celite og kaken ble vasket med acetone. Filtratet ble konsentrert in vacuo og residuet ble helt i vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med EA, de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo for å gi en ubearbeidet olje.

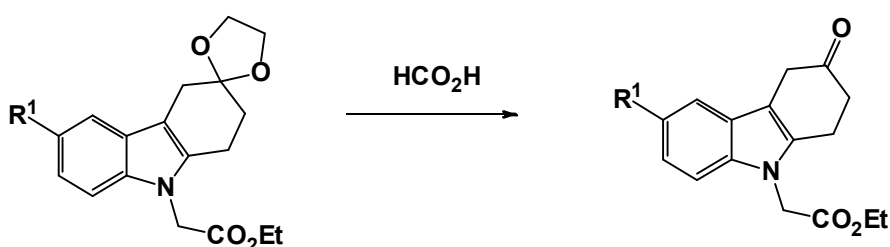
FC (EA/ n-heptan: 1/1) ga tittelforbindelsen som et faststoff.

Det følgende etyl 2-(1,2-dihydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan]-9(4H)-yl)acetatderivatet ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over:

Etyl 2-(6-fluor-1,2-dihydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan]-9(4H)-yl)acetat

LC-MS (LC-2): t_R : 0.89 min./ $[M+H]^+$: 334.12.

A.2.4.2 Fremstilling av etyl 2-(3-okso-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetatderivater



Generell fremgangsmåte:

En løsning av det respektive etyl 2-(1,2-dihydrospiro[karbazol-3,2'-[1,3]dioksolan]-9(4H)-yl)acetatderivatet (20 mmol) i ren maursyre (17 ml) ble omrørt ved rt i 4h30 under argon. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 4 °C og stanset ved tilsetningen av vann (2 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt i 30 min. og deretter filtrert. Faststoffet ble deretter tørket i høyvakuum.

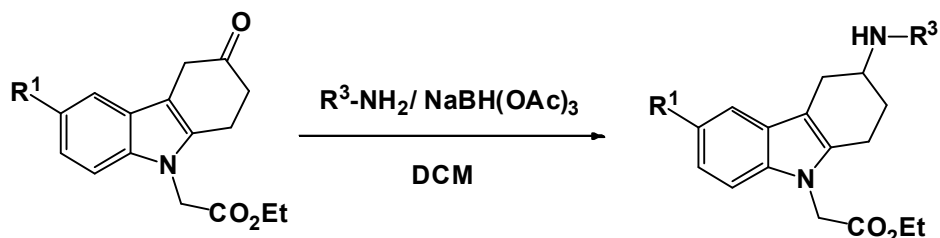
Det følgende etyl 2-(3-okso-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetatderivatet ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over:

Etyl 2-(6-fluor-3-okso-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat

LC-MS (LC-2): t_R : 0.85 min./ $[M+H]^+$: 290.02.

A.2.5 Syntese av etyl 2-(3-heteroaryl-amino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetatderivater

Generell fremgangsmåte A (via reduktiv aminering):



- 5 Til en blanding av det respektive etyl 2-(3-okso-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetatderivat (50 mg), R^3-NH_2 (1,1 ekv) i tørt DCM (1 ml) ble det tilsatt $NaBH(OAc)_3$ (2,2 ekv). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt natten over og helt i mettet $NaHCO_3$ -løsning. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt $MgSO_4$, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi en ubearbeidet olje. Produktene ble rensset ved prep. HPLC for å tilveiebringe den ønskede
- 10 forbindelsen.

De følgende etyl 2-(3-heteroaryl-amino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetatderivatene ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over A:

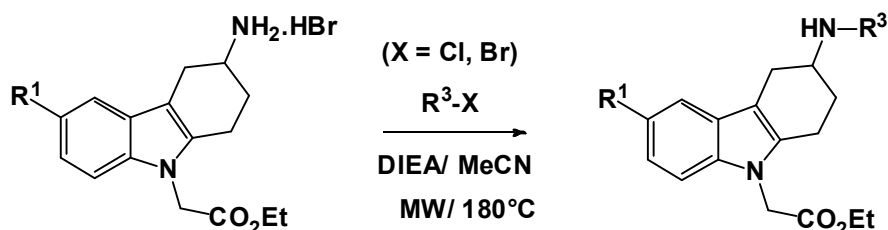
15

Tabell 5

Intermediat	Navn	$[M+H]^+$ m/z	t_R [min] LC-MS fremgangsmåte
33	etyl 2-(6-fluor-3-((4-metyltiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	388.14	0.74 LC-2
34	etyl 2-(3-((4-(tert-butyl)tiazol-2-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	430.07	0.82 LC-2
35	etyl 2-(6-fluor-3-((4-(trifluormetyl)tiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	442.12	0.99 LC-2
36	etyl 2-(3-((5-(tert-butyl)isoksazol-3-yl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	414.23	0.98 LC-2
37	etyl 2-(6-fluor-3-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	371.12	0.75 LC-1
38	etyl 2-(6-fluor-3-((5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	389.09	0.8 LC-2

39	ethyl 2-(6-fluor-3-(isoksazol-3-ylamino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	358.08	0.88 LC-1
40	ethyl 2-(6-fluor-3-((5-metylisoksazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	372.15	0.9 LC-2

Generell fremgangsmåte B (via alkylering):



En blanding av det respektive etyl 2-(3-amino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetathydrobromidderivatet (0,122 mmol), DIEA (0,306 mmol, 2,5 ekv) og det passende halidderivatet $\text{R}^3\text{-X}$ (0,122 mmol) i tørt MeCN (1 ml) ble bestrålt i en mikrobølgeovn ved 180 °C i 20 min. Etter avkjøling til rt ble produktene rensset direkte ved prep. HPLC for å tilveiebringe den ønskede forbindelsen.

- 10 De følgende etyl 2-(3-(heteroaryl)amino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetatderivatene ble syntetisert ifølge den generelle fremgangsmåten over B (X som anvendt for halidderivatet $\text{R}^3\text{-X}$ representerer klorid):

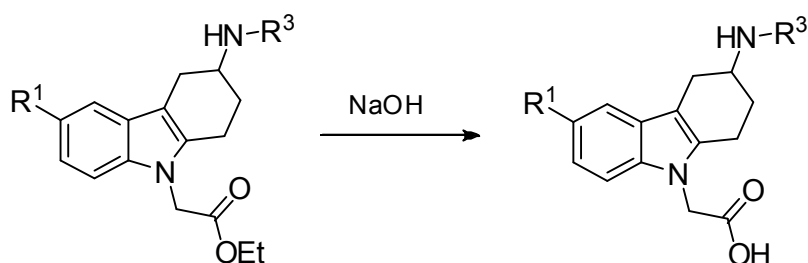
Tabell 6

Intermediat	Navn	[M+H]⁺ m/z	t_R [min] LC-MS fremgangsmåte
41	ethyl 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	385.09	0.89 LC-2
42	ethyl 2-(6-klor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	419.03	0.78 LC-2
43	ethyl 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-6-metyl-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	399.07	0.92 LC-2
44	ethyl 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	469.06	0.88 LC-2

45	etyl 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-6-metoksy-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	415.08	0.93 LC-1
46	etyl 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)acetat	453.08	0.90 LC-2

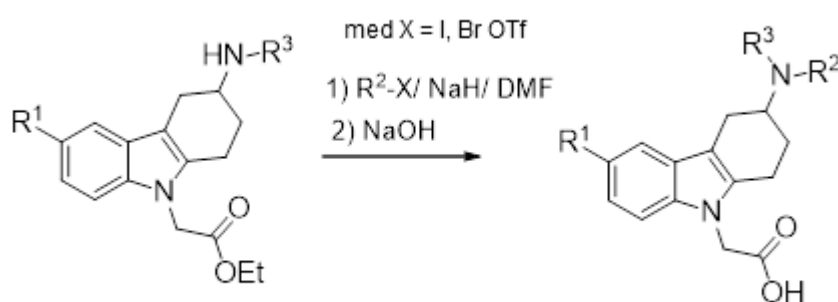
B. Syntese av sluttforbindelser med formel (I) (generell fremgangsmåte)

1) Fremgangsmåte A (for forbindelser med formel (I) hvori R² representerer hydrogen) (via forsåpning)



Til en løsning av den respektive -etyl 2-(3-heteroaryl-amino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetatderivat (0,15 mmol) i MeCN (1 ml) ble det tilsatt 1N NaOH (0,4 ml, 0,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 1h, deretter ble det ved 0 °C tilsatt 37 % HCl (0,1 ml). Produktene ble rensset direkte ved prep. HPLC for å tilveiebringe sluttforbindelsen.

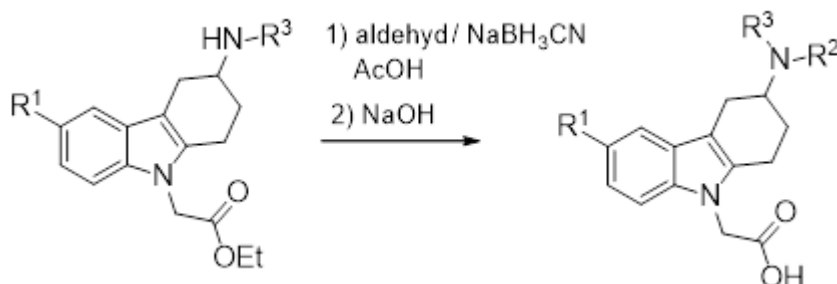
2) Fremgangsmåte B (via alkylering)



Til en kald (0 °C) løsning av det respektive -etyl 2-(3-heteroaryl-amino-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)acetatderivatet (0,06 mmol) i tørt DMF (0,6 ml), ble det tilsatt NaH (0,12 mmol, 2 ekv). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 min., deretter ble det passende halidderivatet (R²-X) (0,24 mmol, 4 ekv) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 3h. 1N NaOH (5,5 ekv) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved rt i 1h og deretter

ble 37 % HCl tilsatt inntil pH 1-2. Produktene ble renset direkte ved prep. HPLC for å tilveiebringe sluttforbindelsen.

3) Fremgangsmåte C (via reduktiv aminering)



5

Til en blanding av det respektive -etyl 2-(3-heteroaryl-amino-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9-(2*H*)-yl)acetatderivat (0,045 mmol) og det passende aldehydet (10 ekv) i glacial AcOH (0,4 ml), ble det porsjonsvis tilsatt NaBH₃CN (10 ekv). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 45 min., deretter ble ytterligere NaBH₃CN (10 ekv) tilsatt og omrøringen ved rt ble fortsatt i 30 min. Deretter ble 30 % aq. NaOH tilsatt inntil pH 9-10 og blandingen ble omrørt ved rt natten over. Deretter ble vann og 37 % HCl (inntil pH 1-2) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert in vacuo for å gi den ubearbeidede syren. Produktene ble renset direkte ved prep. HPLC for å tilveiebringe sluttforbindelsen.

15

Fremstilling av eksempler

De følgende 2-(3-heteroaryl-amino-3,4-dihydro-1*H*-karbazol-9-(2*H*)-yl)eddiksyrederivatene ble syntetisert ifølge de generelle fremgangsmåtene over (X som anvendt for halidderivatet R²-X i fremgangsmåte B representerer jodid bortsett fra eksempel 27 og 34 (X = Br) og for eksempel 41 (X = OTf)):

20

Tabell 7

Eksempel Fremgangsmåte	Navn	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min.] LC-MS fremgangsmåte
1 Fremgangsmåte A	(3 <i>S</i>)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -karbazol-9-(2 <i>H</i>)-yl)eddiksyre	359.15	0.67 LC-2

2 Fremgangs- måte A	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	359.20	0.67 LC-2
3 Fremgangs- måte A	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	375.15	0.76 LC-1
4 Fremgangs- måte A	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	375.03	0.77 LC-2
5 Fremgangs- måte A	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	409.13	0.80 LC-2
6 Fremgangs- måte A	(3R)-2-(6-fluor-3-((4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	409.13	0.81 LC-2
7 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	373.08	0.87 LC-2
8 Fremgangs- måte B	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	373.26	0.74 LC-2
9 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	388.94	0.90 LC-2
10 Fremgangs- måte B	(3R)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	389.13	0.83 LC-2
11 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	423.13	0.91 LC-1
12 Fremgangs- måte B	(3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	423.18	0.86 LC-2
13 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	423.17	0.89 LC-1

14 Fremgangs- måte B	(3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	423.08	0.87 LC-2
15 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	355.23	0.59 LC-1
16 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	382.98	0.61 LC-2
17 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	369.17	0.57 LC-1
18 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	428.15	0.86 LC-1
19 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-(benzo[d]oksazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	394.20	0.70 LC-1
20 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	410.19	0.68 LC-1
21 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	405.16	0.55 LC-1
22 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-(trifluormetyl)kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	473.16	0.86 LC-1
23 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-metylkinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	419.24	0.58 LC-1
24 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(etyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	403.09	1.26 LC-1
25 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(propyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	417.03	1.30 LC-1

26 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(isopropyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	417.04	1.28 LC-1
27 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(syklopropylmetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	429.17	1.30 LC-1
28 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	405.12	0.72 LC-2
29 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	412.09	0.88 LC-2
30 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-fenylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	431.02	0.91 LC-2
31 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-metoksypyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	385.01	1.06 LC-1
32 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((6-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	444.0	0.91 LC-2
33 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	443.95	0.92 LC-2
34 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2-metoksyetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	433.0	0.93 LC-2
35 Fremgangs- måte C	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	422.12	0.87 LC-2
36 Fremgangs- måte C	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	372.05	0.70 LC-2
37 Fremgangs- måte C	(3S)-2-(3-((5-klorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	388.11	0.76 LC-2

38 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	427.97	0.86 LC-2
39 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	428.08	0.88 LC-2
40 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	428.02	0.92 LC-2
41 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2,2-difluoretyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	439.09	0.96 LC-2
42 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(3-((5-syklopropylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	395.21	0.92 LC-2
43 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	412.19	0.87 LC-2
44 Fremgangs- måte B	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinoksalin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	405.09	0.72 LC-2
45 Fremgangs- måte B	2-(6-fluor-3-(metyl(4-metyltiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	374.12	0.66 LC-2
46 Fremgangs- måte B	2-(3-((4-(tert-butyl)tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	416.14	0.76 LC-2
47 Fremgangs- måte B	2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)tiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	428.07	0.94 LC-2
48 Fremgangs- måte B	2-(3-((5-(tert-butyl)isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	400.18	0.88 LC-2
49 Fremgangs- måte B	2-(6-fluor-3-(metyl(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	357.2	0.67 LC-2

50 Fremgangs- måte B	2-(6-fluor-3-(metyl(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	375.09	0.76 LC-2
51 Fremgangs- måte C	2-(6-fluor-3-(isoksazol-3-yl(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	344.19	0.92 LC-2
52 Fremgangs- måte C	2-(6-fluor-3-(metyl(5-metylisoksazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	358.18	0.83 LC-2
53 Fremgangs- måte B	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	371.07	0.91 LC-2
54 Fremgangs- måte B	2-(6-klor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	405.01	0.95 LC-2
55 Fremgangs- måte B	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metyl-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	385.01	0.94 LC-2
56 Fremgangs- måte B	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	455.03	0.97 LC-2
57 Fremgangs- måte B	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metoksy-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	401.03	0.89 LC-2
58 Fremgangs- måte B	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	439.07	0.96 LC-2

Biologiske assayer:Fremstilling av hCRTH2 reseptormembraner og radioligandforskyvningsassay:

Først ble rekombinante HEK293-hCRTH2 celler løsnet fra dyrkningsplater i 5 ml buffer A/plate (buffer A: 5 mM Tris, 1 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ pH=7,4) ved anvendelse av en gummispatel. Celler ble deretter overført inn i sentrifugeringsrør og sentrifugert i 5 min. ved 400 g. Cellepelletten ble resuspendert i den samme bufferen, og rørene ble frosset ved -80°C . Celler ble tint og membranfragmenter ble samlet ved homogenisering ved anvendelse av en polytronhomogenisator (30 sekunder). Membranfragmentene ble deretter sentrifugert ved 3000 g i 20 minutter og resuspendert i buffer C (buffer C: 75 mM Tris, 25 mM MgCl_2 , 250 mM sakkarose pH 7,4). Alikvoter av membranfragmenter ble lagret ved -20°C .

Bindingsassay ble utført i et endelig assayvolum på 250 μl . Først ble 25 μl av testforbindelsen, tidligere fortynnet i bindingsbuffer (bindingsbuffer: 50 mM Tris-Base, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,1% BSA (proteasefri), 0,01 % NaN_3 , 10mM MnCl_2 pH 7,0) plassert i hver brønn. Etter tilsetning av 75 μl bindingsbuffer ble 50 μl av radioliganden ^3H -PGD₂ (ved 2,5 nM (220 000 dpm/brønn) fra ANAWA ART0662) tilsatt i hver brønn. Bindingsassay ble startet ved tilsetning av 100 μl CRTH₂ membranfragmenter, og nådde en sluttkonsentrasjon på 20 μg /brønn. For ikke-spesifikk binding ble PGD₂ tilsatt i reaksjonsblandingen til 10 mM sluttkonsentrasjon. Denne assayblandingen ble inkubert i 90 minutter ved romtemperatur og deretter filtrert gjennom et GF/C-filters 96-brønns plate som var forhåndsfuktet i 3 timer i 0,5 % polyetylenimin (PEI). Filterbrønnene ble vasket tre ganger med iskald bindingsbuffer. Deretter ble 40 μl Microscint-40 (Packard) tilsatt i hver brønn, og den bevarte radioaktiviteten kvantifisert i en Topcount (Packard).

Antagonistiske aktiviteter i eksemplifiserte forbindelser vises i tabell 8.

Eksempel	Navn	IC ₅₀ [nM]
1	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	16
2	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	27
3	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	4.6
4	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	13

5	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	27
6	(3R)-2-(6-fluor-3-((4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	46
7	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	2.5
8	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	42
9	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	2.7
10	(3R)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	58
11	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	2.0
12	(3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	141
13	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	12
14	(3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	67
15	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	9.9
16	(3S)-2-(3-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	125
17	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	107
18	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	1.4
19	(3S)-2-(3-(benzo[d]oksazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	7.3
20	(3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	8.1
21	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	26
22	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-(trifluormetyl)kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	16

23	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-metylkinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	55
24	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(etyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	1.7
25	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(propyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	3.9
26	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(isopropyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	809
27	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(syklopropylmetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	1.7
28	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	12
29	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	4.1
30	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-fenylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	11
31	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-metoksypyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	7.2
32	(3S)-2-(3-((6-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	6.7
33	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	10
34	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2-metoksyetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	5.9
35	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	9.1
36	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	9.8
37	(3S)-2-(3-((5-klorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	5.2
38	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	1.2
39	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	3.1
40	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	2.0

41	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2,2-difluoretyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	15
42	(3S)-2-(3-((5-syklopropylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	2.2
43	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	1.0
44	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinoksalin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	11
45	2-(6-fluor-3-(metyl(4-metyltiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	9.7
46	2-(3-((4-(tert-butyl)tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	73
47	2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)tiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	14
48	2-(3-((5-(tert-butyl)isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	72
49	2-(6-fluor-3-(metyl(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	37
50	2-(6-fluor-3-(metyl(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	127
51	2-(6-fluor-3-(isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	6.4
52	2-(6-fluor-3-(metyl(5-metylisoksazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	7.4
53	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	5.1
54	2-(6-klor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	2.0
55	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metyl-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	5.5
56	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	8.8
57	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metoksy-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	4.6
58	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	3.5

Radioligandforskyvningsassay - humant serumalbumin (HSA):

Radioligandforskyvningsassay i nærvær av humant serumalbumin (HSA) ble utført som beskrevet over, med følgende modifikasjoner. Bindingsbuffer-HSA: Bindingsbuffer + 0,5 % sigmaalbumin fra humant serum A1887 (i stedet for 0,1 % BSA). Et volum på 25 µl testforbindelse, tidligere fortynnet i bindingsbuffer-HSA ble anbrakt i hver brønn. Etter tilsetning av 75 µl bindingsbuffer ble 50 µl av ³H-PGD₂ (ved 2,5 nM (220 000 dpm/brønn) fra ANAWA ART0662) tilsatt i hver brønn. Gjenværende protokoll var identisk som beskrevet ovenfor.

10 Antagonistiske aktiviteter i eksemplifiserte forbindelser vises i tabell 9.

Eksempel	Navn	IC ₅₀ [nM]
1	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	20
3	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	23
4	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	27
7	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	7
9	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	11
11	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	15
13	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	769
15	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	35
18	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	28
19	(3S)-2-(3-(benzo[d]oksazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	17
20	(3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	40

22	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-(trifluormetyl)kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	380
24	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(etyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	19
25	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(propyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	17
27	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(syklopropylmetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	6
28	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	22
29	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	7
30	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-fenylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	41
31	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-metoksypyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	43
32	(3S)-2-(3-((6-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	20
33	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	8
34	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2-metoksyetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	14
35	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	20
36	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	8
37	(3S)-2-(3-((5-klorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	13
38	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	9
39	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	6
40	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	21
41	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2,2-difluoretyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	68

42	(3S)-2-(3-((5-syklopropylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	36
43	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	12
44	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinoksalin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	176
45	2-(6-fluor-3-(metyl(4-metyltiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	25
47	2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)tiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	402
51	2-(6-fluor-3-(isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	53
52	2-(6-fluor-3-(metyl(5-metylisoksazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	58
53	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	16
54	2-(6-klor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	3
55	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metyl-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	40
56	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	303
57	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metoksy-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	56
58	2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	15

Referanser:

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

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

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

5 **Eosinofil formendringsassay med humant plasma**

Etter å ha innhentet informert samtykke, ble blodprøver tatt ved venepunksjon i henhold til protokollen godkjent av etisk komité i Basel, Sveits. Polymorfonukleære leukocytter (inneholdende eosinofiler, basofiler og neutrofiler) ble isolert ved anvendelse av PolymorphprepTM-metoden (Axis-Shield). I korte trekk ble antikoagulert helblod anbrakt i

10 lag på en Polymorphprep-gradient (densitet 1,113 g / ml) og sentrifugert ved 500 g i 30 min. Den polymorfonukleære cellefraksjonen ble høstet og depletet for erytrocytter ved hypoton saltvannsslysering.

De polymorfonukleære cellene ble resuspendert i assaybuffer (1x PBS med Ca²⁺/Mg²⁺ supplert med 0,1 % BSA, 10 mM HEPES og 10 mM glukose, pH 7,4) ved 5x 10⁶ celler/ml

15 og farget med anti-CD49d-APC ((APC=allofukocyanin) i 1 time ved RT. Testforbindelser, ved forskjellige konsentrasjoner, ble preinkubert i 10 min i humant plasma (antikoagulert med en trombininhibitor). Deretter ble humant plasma tilsatt de polymorfonukleære cellene til 50 % av endelig analysevolum, hvor de polymorfonukleære cellene utgjorde 4x10⁶ celler/ml. Etter inkubering i 10 minutter ved 37 °C ble de polymorfonukleære cellene

20 aktivert i 5 min ved 37 °C ved tilsetning av PGD₂ ved 100 nM sluttkonsentrasjon. Aktivering ble stoppet ved tilsetning av 0,5 ml paraformaldehyd (1 %).

Umiddelbart etter fiksering med paraformaldehyd ble prøvene analysert med FACSCanto strømningscytometer (BD Biosciences) og målceller ble identifisert ved sine foroversprednings-(FSC) og sidesprednings-(SSC)-egenskaper. Eosinofiler ble identifisert

25 ved anti-CD49d-APC-signal og deres karakteristiske sidesprednings-(SSC)-profil. Formendringsresponser, indikatorer på eosinofil aktivering, ble kvantifisert som prosentandelen av celler med en økt foroverspredning.

Antagonistiske aktiviteter i eksemplifiserte forbindelser vises i tabell 10.

Eksempel	Navn	IC₅₀ [nM]
1	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	21
3	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	41
4	(3R)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre	722
7	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	8
9	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	15
11	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	49
15	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	66
18	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	6
19	(3S)-2-(3-(benzo[d]oksazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	31
24	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(etyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	37
25	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(propyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	13
27	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(syklopropylmetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	14
28	(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	25
29	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	4
32	(3S)-2-(3-((6-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	33
33	(3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	46
34	(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2-metoksyetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	8

38	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	2
39	(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	16
40	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	75
42	(3S)-2-(3-((5-syklopropylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	19
43	(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	6
45	2-(6-fluor-3-(metyl(4-metyltiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre	414

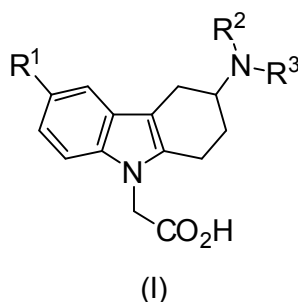
Intracellulær kalsiummobiliseringsanalyse (FLIPR):

5 Celler (HEK-293), som stabilt uttrykker reseptoren hCRTH2 under kontrollen av cytomegaloviruspromoteren fra en enkelt innsetting av ekspresjonsvektoren pcDNA5 (Invitrogen), blir dyrket til konfluens i DMEM (lav glukose, Gibco)-medium supplert med 10 % føtalt kalveserum (Bioconcept, Sveits) under standard pattedyrcelledyrkningsbetingelser (37 °C i en fuktet atmosfære med 5 % CO₂). Cellene ble løsnet fra kulturskåler med en dissosiasjonsbuffer (0,02 % EDTA i PBS, Gibco) i 1 min og samlet ved sentrifugering ved 10 200 g ved RT i 5 min i analysebuffer (like deler Hanks BSS (HBSS, Bioconcept) og DMEM (lav glukose, uten fenolrød, Gibco)). Etter inkubering i 45 min (37 °C og 5 % CO₂) i nærvær av 1M Fluo-4 og 0,04 % Pluronic F-127 (begge Molecular Probes), og 20 mM HEPES (Gibco) i assaybuffer, blir cellene vasket med og resuspendert i assaybuffer, og deretter sådd ut på 384-brønners FLIPR-assayplater (Greiner) ved 50 000 celler i 66 µl per brønn, 15 og sedimentert ved sentrifuge.

Stamløsninger av testforbindelser blir fremstilt til en konsentrasjon på 10 mM i DMSO, og serielt fortynnet i assaybuffer til konsentrasjoner som er nødvendige for inhibering av doseresponskurver. Prostaglandin D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA) anvendes som en agonist.

20 Et FLIPR Tetra-instrument (Molecular Devices) betjenes ifølge produsentens standardbruksanvisning, idet det ble tilsatt 4 ml testforbindelse oppløst ved 10 mM i DMSO og fortynnet før forsøket i assaybuffer for å oppnå den ønskede sluttkonsentrasjonen. 10 µl

- 80 nM prostaglandin D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA) i assaybuffer, supplert med 0,8 % bovin serumalbumin (fettsyreinnhold <0,02 %, Sigma) blir deretter tilsatt for å oppnå en sluttkonsentrasjon på hhv. 10 nM og 0,1 %. Endringer i fluorescens overvåkes før og etter tilsetningen av testforbindelser ved $\lambda_{\text{ex}}=488$ nm og $\lambda_{\text{em}}=540$ nm. Emisjonstoppperioder over basisnivå etter tilsetning av prostaglandin D₂ ble eksportert etter subtraksjon av baseline. Verdier normaliseres til høynivåkontroll (uten tilsatt testforbindelse) etter subtraksjon av basislinje verdien (ingen prostaglandin D₂ tilsatt). Programmet XLIfit 3.0 (IDBS) anvendes til å tilpasse dataene til en ensidig doseresponskurve av ligningen $(A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ og for å kalkulere IC₅₀-verdiene.

Patentkrav:**1. Forbindelse med formel (I):**

5 hvori

R¹ representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, halogen, trifluormetoksy eller trifluormetyl;

R² representerer hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₂)alkoksy-(C₂-C₃)alkyl, (C₁-C₄)fluoralkyl eller (C₃-C₆)sykloalkyl-(C₁-C₂)alkyl; og

10 R³ representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert, hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)fluoralkyl og fenyli;
eller et salt av en slik forbindelse;

heteroarylgruppe betyr en 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk aromatisk ring

15 inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen og svovel.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

R¹ representerer fluor, klor eller trifluormetyl;

R² representerer hydrogen, metyl, 2-metoksy-etyl eller syklopropyl-metyl; og

20 R³ representerer en heteroarylgruppe som er monosubstituert med fluor eller klor;
eller et salt av en slik forbindelse.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

R¹ representerer fluor;

25 R² representerer hydrogen eller metyl; og

R³ representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller monosubstituert med fluor, klor eller trifluormetyl;
eller et salt av en slik forbindelse.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

R¹ representerer halogen;

eller et salt av en slik forbindelse.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^2 representerer hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, 2-metoksy-etyl, 2,2-difluoretyl eller syklopropyl-metyl;

5 eller et salt av en slik forbindelse.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R^2 representerer metyl; eller et salt av en slik forbindelse.

10

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 6, hvori R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller monosubstituert med halogen, metoksy, trifluormetyl eller fenyl; eller et salt av en slik forbindelse.

15

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3 til 7, hvori R^3 representerer en heteroarylgruppe som er usubstituert eller monosubstituert med fluor, klor eller trifluormetyl, hvori heteroarylet er valgt fra gruppen bestående av pyrimidyl, benzoksazolyl og benzotiazolyl; eller et salt av en slik forbindelse.

20

9. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

25 (3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3R)-2-(6-fluor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3R)-2-(6-fluor-3-((5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

30

(3R)-2-(6-fluor-3-((4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9-(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

35

(3R)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

- (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3R)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 5 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-
 10 9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3R)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(pyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-
 15 yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 20 (3S)-2-(3-(benzo[d]oksazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 25 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-(trifluormetyl)kinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(2-metylkinazolin-4-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(etyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-
 30 yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(propyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(isopropyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
 35 (3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(syklopropylmetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinazolin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

5 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-fenylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-metoksypyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(3-((6-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

10 (3S)-2-(3-((5-klorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2-metoksyetyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

15 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(3-((5-klorpyridin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

20 (3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((5-fluorbenzo[d]tiazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

25 (3S)-2-(6-fluor-3-((6-klorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre; og

(3S)-2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(2,2-difluoretyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

eller et salt av en slik forbindelse.

30 **10.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

(3S)-2-(3-((5-syklopropylpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

(3S)-2-(6-fluor-3-((6-fluorbenzo[d]oksazol-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

35 (3S)-2-(6-fluor-3-(metyl(kinoksalin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;
2-(6-fluor-3-(metyl(4-metyltiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((4-(tert-butyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-fluor-3-(metyl(4-(trifluormetyl)thiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

5 2-(3-((5-(tert-butyl)isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-6-fluor-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-fluor-3-(metyl(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-fluor-3-(metyl(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

10 2-(6-fluor-3-(isoksazol-3-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(6-fluor-3-(metyl(5-metylisoksazol-3-yl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

15 2-(6-klor-3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metyl-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetoksy)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

20 2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-metoksy-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre; og

2-(3-((5-klorpyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-6-(trifluormetyl)-3,4-dihydro-1H-karbazol-9(2H)-yl)eddiksyre;

eller et salt av en slik forbindelse.

25

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30 **12.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som et medikament.

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til fremstillingen av et medikament for forebyggingen og/eller behandlingen av en sykdom valgt fra gruppen bestående av akutte og kroniske
35 allergiske/immune sykdommer/lidelser omfattende astma, allergisk astma, eosinofil astma,

alvorlig astma, rhinitt, allergisk rhinitt, angioødem, insektgiftsallergi, legemiddelallergier, allergisk bihulebetennelse, allergisk nefritt, allergisk konjunktivitt, atopisk dermatitt, bronkial astma, matallergi, systemiske mastcellesykdommer, anafylaktisk sjokk, elveblest, eksem, ulcerøs kolitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), inflammatorisk tarmsykdom og reumatoid artritt; eosinofilrelaterte sykdommer, som omfatter små kar-vaskulitter som Churg-Strauss syndrom, Wegeners granulomatose, mikroskopisk polyangiitt (og organspesifikke undergrupper av det sistnevnte), hypereosinofile syndromer som eosinofil pneumoni, eosinofil øsofagitt, refluksøsofagitt, eosinofil endokarditt (Loefflers endokarditt), eosinofili-myalgi-syndrom, eosinofil fasciitt, eosinofil pustuløs follikulitt (Ofujis sykdom), eosinofile sår, angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (ALHE), eosinofil cellulitt (Wells syndrom), kronisk eosinofil leukemi og DRESS syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms); og basofilirelaterte sykdommer, omfattende basofil leukemi og basofil leukocytose.

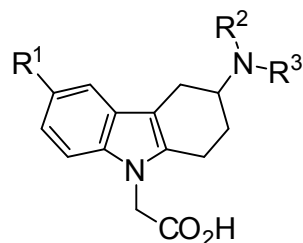
14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse for forebyggingen og/eller behandlingen av en sykdom valgt fra gruppen bestående av akutte og kroniske allergiske/immune sykdommer/lidelser omfattende astma, allergisk astma, eosinofil astma, alvorlig astma, rhinitt, allergisk rhinitt, angioødem, insektgiftsallergi, legemiddelallergier, allergisk bihulebetennelse, allergisk nefritt, allergisk konjunktivitt, atopisk dermatitt, bronkial astma, matallergi, systemiske mastcellesykdommer, anafylaktisk sjokk, elveblest, eksem, ulcerøs kolitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), inflammatorisk tarmsykdom og reumatoid artritt; eosinofilrelaterte sykdommer, som omfatter små kar-vaskulitter som Churg-Strauss syndrom, Wegeners granulomatose, mikroskopisk polyangiitt (og organspesifikke undergrupper av det sistnevnte), hypereosinofile syndromer som eosinofil pneumoni, eosinofil øsofagitt, refluksøsofagitt, eosinofil endokarditt (Loefflers endokarditt), eosinofili-myalgi-syndrom, eosinofil fasciitt, eosinofil pustuløs follikulitt (Ofujis sykdom), eosinofile sår, angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (ALHE), eosinofil cellulitt (Wells syndrom), kronisk eosinofil leukemi og DRESS syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms); og basofilirelaterte sykdommer, omfattende basofil leukemi og basofil leukocytose.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse for forebyggingen og/eller behandlingen av en sykdom valgt fra gruppen bestående av astma, allergisk astma, eosinofil astma, alvorlig astma, allergisk rhinitt, angioødem, insektgiftsallergi, legemiddelallergier, allergisk

bihulebetennelse, allergisk nefritt, allergisk konjunktivitt, atopisk eksem, matallergi, systemiske mastcellelidelser, anafylaktisk sjokk, elveblest og eksem.

Sammendrag

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører 3-(heteroaryl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazolderivater med formelen (I),



(I)

hvor R^1 , R^2 og R^3 er som beskrevet i beskrivelsen og deres anvendelse som prostaglandinreseptormodulatorer, mest spesielt som prostaglandin D_2 -reseptormodulatorer, i behandlingen av ulike prostaglandinmedierte sykdommer og lidelser, til farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse forbindelsene og til fremgangsmåter for deres fremstilling.